

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital-
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. C Klein

**Langzeit-Outcome und gesundheitsbezogene Lebensqualität
mit besonderem Augenmerk auf die Entstehung von Epilepsien
nach kindlichem Schlaganfall**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von Sebastian Kutschker

aus München

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Steffen Berweck

Mitberichterstatter: PD Jan Rémi

Mitbetreuung durch den
habilitierten Mitarbeiter: Prof. Dr. med. Gerhard Kluger

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 14.12.2017

Gewidmet meiner Tochter Madita,
meinem Sohn Niklas
und meiner Ehefrau Christine Dorothea

Inhaltsverzeichnis

<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	8
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	9
<i>Tabellenverzeichnis</i>	10
<i>1. Einleitung</i>	12
<i>2. Allgemeiner Teil - Theorie</i>	15
2.1. Schlaganfall im Kindesalter	15
2.1.1. Definition Schlaganfall	15
2.1.2. Einteilung	15
2.1.3. Epidemiologie	16
2.1.4. Differentialdiagnose (78).....	18
2.1.5. Ursachen und Risikofaktoren.....	19
2.1.6. Ätiologie	19
2.1.6.1. Ischämischer Insult	19
2.1.6.1.1. Kardiale Embolien	21
2.1.6.1.2. Paradoxe Embolien	22
2.1.6.1.3. Dissektionen	22
2.1.6.1.4. Migräne-assoziierte Ischämie	23
2.1.6.1.5. Arteriosklerose.....	23
2.1.6.1.6. Thrombophilie.....	23
2.1.6.1.7. weitere Ursachen	24
2.1.6.2. Hämorrhagischer Insult	25
2.1.6.2.1. primäre intrazerebrale Blutungen	25
2.1.6.2.2. sekundäre intrazerebrale Blutungen.....	25
2.1.6.2.3. erhöhte Blutungsneigung.....	26
2.1.6.3. Sinusvenenthrombose	26
2.1.6.4. Subarachnoidalblutung	27
2.1.7. Prognose und Outcome.....	28
2.1.7.1. Prognose bei ischämischem Schlaganfall.....	28
2.1.7.2. Prognose bei hämorrhagischem Schlaganfall.....	28
2.1.7.3. Prognose bei Sinusvenenthrombose	29
2.1.7.4. Prognose bei Subarachnoidalblutung	29
2.2. Epilepsie bei kindlichen Schlaganfällen	29

2.2.1. Definitionen (Internet 13)	29
2.2.2. Einteilung epileptische Anfälle und Epilepsie	31
2.2.3. Epidemiologie	32
2.2.4. Risikofaktoren	33
2.2.5. Differentialdiagnosen	33
2.2.6. Therapieoptionen	34
2.2.6.1. Medikamentöse Therapie.....	34
2.2.6.2. ketogene Diät	35
2.2.6.3. Nervus vagus Stimulation	36
2.2.6.4. Epilepsiechirurgie	36
2.2.7. Prognose	37
2.3. Forschungsfragen und Hypothesen	38
2.4. Methodenteil	40
2.4.1. Stichprobenbeschreibung	40
2.4.1.1. Patientenkollektiv 2004	41
2.4.1.2. Patientenkollektiv 2011	41
2.4.2. Materialteil	41
2.4.3. KINDL-R Fragebogen	43
2.4.4. statistische Analyse	45
3. Ergebnisse	46
3.1. Übersicht Patientenkollektiv 2011	46
3.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung	46
3.1.2. Schlaganfallformen	47
3.1.3. Ätiologie	48
3.1.3.1. Ätiologie insgesamt.....	48
3.1.3.2. Ätiologie ischämischer Insult.....	50
3.1.3.3. Ätiologie hämorrhagischer Insult.....	50
3.1.3.4. Ätiologie Sinusvenenthrombose.....	51
3.1.4. Entstehung Epilepsie / epileptischer Anfälle.....	51
3.1.4.1. Frühanfall versus Späthanfall.....	52
3.1.4.2. Korrelation Lokalisation / Epilepsie	54
3.1.4.3. Korrelation Ätiologie / Epilepsie	57
3.1.5. betroffene Gefäßregion.....	58
3.1.5.1. ischämische Insulte	58
3.1.5.2. hämorrhagische Insulte	58

3.1.5.3. Kombination Ischämie / Blutung.....	59
3.1.5.4. Sinusvenenthrombose	59
3.1.6. neurologisches Outcome	60
3.1.6.1. motorisches Outcome	60
3.1.6.2. funktionelles Outcome.....	62
3.1.6.3. Korrelation Sprachstörung / Epilepsie	64
3.1.6.4. Korrelation Hemiparese / Epilepsie	65
3.1.6.5. Korrelation kognitive Defizite / Epilepsie	65
3.1.7. gesundheitsbezogene Lebensqualität – KINDL Fragebogen	67
3.1.7.1. Ergebnisse KINDL.....	67
3.1.7.2. Vergleich zu „Normalkollektiv“	67
3.1.7.3. Unterschied Blutung versus Ischämie	67
3.1.7.4. Spezieller Fokus: Epilepsie	70
3.1.8. Rezidivereignisse.....	72
3.1.9. Verstorbene Patienten	74
3.1.10. Persönliche Entwicklung	75
3.1.10.1. Häusliches Umfeld / Wohnsituation	75
3.1.10.2. Schulausbildung	76
4. <i>Spezieller Teil – Diskussion</i>	80
4.1. Patientenkollektiv	80
4.1.1. Schlaganfallformen	80
4.1.2. Geschlechterverteilung	81
4.1.3. Altersverteilung	82
4.1.4. Ätiologie	83
4.1.5. Schlaganfallrezidiv	83
4.1.6. Mortalität	84
4.2. Epilepsie	85
4.2.1. Risikofaktoren	85
4.2.2. Anfallsaktivität	87
4.2.3. Zeitliche Differenz zu Schlaganfall.....	88
4.3. Neurologisches Outcome	88
4.3.1. Motorisches Outcome	90
4.3.2. Funktionelles Outcome	91
4.4. Gesundheitsbezogene Lebensqualität	92
4.4.1. Definitionen für gesundheitsbezogene Lebensqualität	92

4.4.2. KINDL	92
4.4.3. Wohnsituation / Schule	94
5. Zusammenfassung	96
6. Literaturverzeichnis	99
7. Anhang.....	111
7.1. Fragebogen zur Erhebung der Anamnese	111
7.2. Lebenslauf.....	119
7.3. Danksagung	120
7.4. Eidesstattliche Erklärung.....	121

Abkürzungsverzeichnis

(englische Begriffe *kursiv*)

A.	ABC
Aa.	Arteria
AV	Arteriae
BI	arteriovenös
bzw.	Barthel Index
CCT	beziehungsweise
cMRT	kranielle Computertomographie
EEG	kranielle Magnetresonanztomographie
etc.	Elektroenzephalogramm
GCS	et cetera
ICB	Glasgow-Koma-Skala/ <i>Glasgow-Coma-Scale</i>
IVH	intrakranielle/intrazerebrale Blutung
ml	intraventrikuläre Blutung
mRS	Milliliter
MTHFR	modifizierter Rankin-Score
MW	Methyltetrahydrofolatreduktase
PEG-Sonde	Mittelwert
SA	perkutane endoskopische Gastrotomie-Sonde
SÄ	Schlaganfall
SAB	Schlaganfälle
SD	subarachnoidale Blutung
SG	Standardabweichung
SVT	Stromgebiet
Staph.	Sinusvenenthrombose
vgl.	Staphylokokkus
vs.	vergleiche
v. WJS	versus
WHO	von Willebrandt-Jürgens-Syndrom
z.B.	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	zum Beispiel
	zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Altersverteilung Gesamtkollektiv und bezogen auf die SA-Form im Untersuchungsjahr 2011 (ischämisch inklusive SVT versus hämorrhagisch)	47
Abbildung 2:	Häufigkeitsverteilung intrakranielle Blutung und zerebrale Ischämie (inklusive Sinusvenenthrombosen).	47
Abbildung 3:	Altersverteilung in Abhängigkeit von SA-Form.....	48
Abbildung 4:	SA-Ursache im Gesamtkollektiv der untersuchten Patienten.....	49
Abbildung 5	Epileptische Anfälle / Epilepsie	51
Abbildung 6:	Epilepsie-Aktivitätsgrad in Abhängigkeit der SA-Genese.....	52
Abbildung 7:	Früh- versus Spätanfälle	53
Abbildung 8:	Übersicht SA-Lokalisation / Epilepsie.....	56
Abbildung 9:	Betroffene Gefäßregion bei ischämischen SÄ	58
Abbildung 10:	Betroffene Gefäßregion bei hämorrhagischen Schlaganfällen	59
Abbildung 11:	Sprachstörung bei Patientenkollektiv	64
Abbildung 12:	Kognitive Defizite / Epilepsie mit Aktivitätsgrad	66
Abbildung 13:	Rezidivereignisse bei Patientenkollektiv	73
Abbildung 14:	Verstorbene Patienten	74
Abbildung 15:	Besuchte Schulform bei Epilepsie nach kindlichem Schlaganfall	77
Abbildung 16:	Vergleich besuchte Schulform: Patientenkollektiv versus Vergleichskollektiv aus dem Schuljahr 2011/2012 (Internet 14)	79

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	TOAST-Kriterien, modifiziert nach (16).....	21
Tabelle 2:	Die wichtigsten Differentialdiagnosen epileptischer Anfälle, modifiziert nach (6, S. 278)	34
Tabelle 3:	modifizierter Rankin-Score (nach 44)	42
Tabelle 4:	Alters- und Geschlechtsverteilung bezogen auf SA-Form, Patientenanzahl (n) in der aktuellen Untersuchungsgruppe von 49 Patienten.....	46
Tabelle 5:	Einteilung Ätiologie in neun Untergruppen mit zusätzlicher Unterteilung in SA-Form (Sonstige = Moyamoya-Syndrom und Ehlers Danlos Syndrom Typ IV)	49
Tabelle 6:	Patienten mit mindestens zwei ursächlichen Faktoren, an erster Stelle steht hierbei immer die ursächlich angesehene Erkrankung und daneben mögliche oder sichere ätiologische Kofaktoren, die das SA-Ereignis begünstigten (v. WJS = von Willebrand-Jürgens-Syndrom).....	50
Tabelle 7:	BI bei betroffenem Stromgebiet (= SG), in Klammern () SA-Form, isch. = ischämischer SA, häm. = hämorrhagischer SA	57
Tabelle 8:	mRS bei betroffenem Stromgebiet = SG, in Klammern () Schlaganfallform, isch. = ischämischer SA, häm. = hämorrhagischer SA, w = Anzahl der weiblichen Patientinnen im Vergleich zur Gesamtanzahl	57
Tabelle 9:	Motorisches Outcome nach SA-Ursache und Geschlecht (m=männlich und w=weiblich), mRS 0 bis 1 = motorische Unabhängigkeit, 4 = schwerer SA, 5 = invalidisierender SA	61
Tabelle 10:	Barthel Index abhängig vom Geschlecht bei hämorrhagischen SA.....	62
Tabelle 10:	Barthel Index bei ischämischem Schlaganfall nach Geschlecht aufgeteilt, in Klammern durchschnittlicher BI der jeweiligen Gruppe	63
Tabelle 11:	Barthel Index bei hämorrhagischem Schlaganfall nach Geschlecht aufgeteilt, in Klammern durchschnittlicher BI der jeweiligen Gruppe.....	63

Tabelle 12: Vergleich Ergebnisse Eltern-KINDL bei Ischämie versus Blutung (N = Patientenanzahl, <i>MW</i> = Mittelwert, <i>SD</i> = Standardabweichung, Vergleichswerte aus KIGGS-Studie)	68
Tabelle 13: Vergleich Ergebnisse Kiddo-KINDL bei Ischämie versus Blutung (N = Patientenanzahl, <i>MW</i> = Mittelwert, <i>SD</i> = Standardabweichung, Vergleichswerte aus KIGGS-Studie)	70
Tabelle 14: Outcome bei Patienten mit SA-Rezidiv (unauff. = unauffällig, beeintr. = beeinträchtigt, Tetrap. = Tetraparese, E. = Epilepsie)	74
Tabelle 15: Wohnsituation in Abhängigkeit von SA-Typ, Alter bei SA, mRS (= modifizierter Rankin Score), Barthel Index	76
Tabelle 16: Aufteilung Patientenkollektiv nach Schulform. Vergleichskollektiv = alle Schüler bundesweit, aus Daten des statistischen Bundesamts Schuljahr 2011/2012 (Internet 14)	79

1. Einleitung

Im Rahmen dieser Arbeit ist ein Patientenkollektiv retrospektiv untersucht worden. Ursprünglich wurden 98 Patienten von 1986 bis 2003 in der Schön Klinik Vogtareuth nach kindlichem Schlaganfall (SA) behandelt und dieses Kollektiv 2004 mit der Fragestellung, „welche Faktoren eine Epilepsie nach kindlichem Insult begünstigen“ (2, S. 84), nachuntersucht.

73 der 98 Patienten wurden für eine Frührehabilitation nach kindlichem SA stationär in diesem Zeitraum aufgenommen. Mit 52 männlichen und 46 weiblichen Patienten lag ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis vor und das Patientenalter war durchschnittlich 7.6 Jahre (mindestens sechs Wochen bis maximal 17.4 Jahre). Ausschlusskriterien waren perinatale oder traumatische Schlaganfälle (SÄ). Bei insgesamt 25 der 98 Patienten entwickelte sich im weiteren Verlauf eine Epilepsie und diese Epilepsiepatienten waren durchschnittlich 5.5 Jahre (Standardabweichung 5.71) bei Erstmanifestation eines epileptischen Anfalls (2).

Unterschiede bezüglich der SA-Genese (hämorrhagisch versus ischämisch) konnten nicht gefunden werden. Verhältnismäßig häufiger manifestierte sich allerdings eine Epilepsie in der Altersgruppe bis zwei Jahre (2).

Diese Patienten sollten nun im Rahmen dieser Arbeit retrospektiv untersucht werden mit folgenden Zielen: Erhebung des Langzeit-Outcomes nach kindlichem SA im Rahmen einer retrospektiven Datenerhebung, die Erfassung der Entstehung einer Epilepsie nach kindlichem SA und deren Auswirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (health related quality of life = hrQoL).

Der kindliche SA ist ein seltenes aber wichtiges Gesundheitsproblem mit einer sehr stark schwankenden Inzidenz im Literaturvergleich von 1.94 -13.02/100.000 Kindern jährlich (1,9).

Prognostisch wichtig für das Outcome der kindlichen Patienten sind ein Rezidivereignis mit hoher Mortalität, eine persistierende neurologische Störung sowie die Manifestation einer Epilepsie. Die detaillierte Beratung der betroffenen Eltern und ihrer Kinder ist bezüglich dieser möglichen Konsequenzen essenziell. Allerdings gibt es bisher nur weni-

ge publizierte Daten für eine Beratung der jungen SA-Patienten und ihrer Angehörigen. Vor allem Langzeitverläufe nach kindlichem SA mit speziellem Fokus auf die Entstehung einer Epilepsie existieren bisher nur über verhältnismäßig kurze Nachbeobachtungszeiträume.

Primäres Ziel dieser Arbeit ist es, die Aufklärung und Beratung der Betroffenen auf der Basis einer Langzeitbeobachtung begründen zu können.

Forschungsfragen:

1. Gibt es Unterschiede im neurologischen Outcome abhängig von der SA-Genese (Ischämie, Blutung, SVT oder SAB)?
2. Sind Risikofaktoren zu identifizieren, die mit einem schlechteren neurologischen Outcome vergesellschaftet sind (Geschlecht, Alter, Epilepsie, betroffenes Stromgebiet)?
3. Gibt es eine zeitliche Begrenzung der Epileptisiemanifestation post insultem und sind Risikofaktoren für die Entstehung einer Epilepsie erkennbar?
4. Liegt eine Anfallsfreiheit vor allem bei jüngeren Epileptiepatienten bis zum zehnten Lebensjahr vor?
5. Ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Epileptiepatienten schlechter im Vergleich zu Patienten ohne Epilepsie?
6. Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Auftreten von symptomatischen Epileptien und deren Anfallsaktivität?
7. Manifestiert sich bei Patienten mit hämorrhagischem SA häufiger eine Epilepsie und steigt die Anfallsaktivität in Abhängigkeit von Komplikationen während des SA-Ereignisses?

8. Weisen Patienten mit einem SA-Rezidiv ein schlechteres neurologisches Outcome auf und haben diese Patienten häufiger im Verlauf eine Epilepsie mit hohem Aktivitätsgrad?
9. Entwickeln Patienten mit einer persistierenden Sprachstörung häufiger im weiteren Verlauf eine Epilepsie post insultem?
10. Entwickeln Patienten mit einer Tetraparese oder Hemiparese häufiger eine (aktive) Epilepsie?

2. Allgemeiner Teil - Theorie

2.1. Schlaganfall im Kindesalter

2.1.1. Definition Schlaganfall

Der SA ist definiert als „akutes fokales neurologisches Defizit aufgrund einer umschriebenen Durchblutungsstörung des Gehirns“ (5). Generell werden ischämische SÄ von spontanen intrazerebralen Blutungen, Subarachnoidal-blutungen (SAB), sowie Hirnvenen- und Sinusvenenthrombosen (SVT) unterschieden. Bei Erwachsenen sind 80 % der SÄ ischämische Insulte und etwa 20 % hämorrhagisch im Sinne einer intrakraniellen Blutung (5). Im Gegensatz hierzu zeigt sich bei kindlichen und jugendlichen SA-Patienten eine andere Verteilung: in einer Untersuchung von Simma et al. (61) sind ischämische SÄ mehr als doppelt so häufig (2.67mal häufiger), während bei einer französischen Untersuchung in Dijon von Giroud et al. Ischämien 1.2mal häufiger auftreten (9). In einer amerikanischen Untersuchung von Fullerton et al. findet sich allerdings kein Unterschied der Inzidenzraten ischämischer versus hämorrhagischer SÄ (70). In einer weiteren Untersuchung von Roach aus dem Jahre 2000 findet sich hingegen bei 70 % der Patienten ein ischämischer SA (11). Dies verdeutlicht, dass die Inzidenz des kindlichen SA erhebliche Unterschiede in den einzelnen Untersuchungen aufweist.

Der ischämische SA ist in Deutschland bei Erwachsenen die dritthäufigste Todesursache nach kardiovaskulären Ereignissen und malignen Krebserkrankungen. Bei Kindern und Jugendlichen (Alter bis 20 Jahre) sind die Krankheiten des Kreislaufsystems nach ICD10 auf Platz sieben der Todesursachen (statistisches Bundesamt 2013). Speziell der ischämische SA ist hier nach Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie und intrazerebraler Blutung auf Platz vier der Krankheiten des Kreislaufsystems nach ICD10 I00-I99 (Internet 9).

Im deutschsprachigen Raum werden Schlaganfall, Hirninsult, Insult und Hirninfarkt synonym verwendet (6).

2.1.2. Einteilung

Ein hämorrhagischer Insult umfasst entsprechend der betroffenen Region intrazerebrale (supra- und infratentorielle), subarachnoidale, subdurale und epidurale Blutungen.

Ischämische SÄ werden hingegen unterteilt in mikroangiopathische Infarkte aufgrund von arteriosklerotischen Gefäßveränderungen oder Vaskulitiden der kleinen Gefäße, in arterioarterielle beziehungsweise kardioembolische Infarkte bei Makroangiopathien oder Herzerkrankungen und in hämodynamische Infarzierungen als Folge regionaler oder globaler Zirkulationsstörungen (7).

Eine weitere Einteilung ist anhand des Infarktmusters nach entsprechender Bildgebung möglich. Hierbei werden lakunäre von territorialen und Grenzzonen-Infarkten unterschieden.

Eine Sonderstellung haben die Hirnvenen- und Sinusvenenthrombosen, da neben venösen Stauungen auch Stauungsblutungen und fokale Kongestionen im Gehirn vorkommen (8).

2.1.3. Epidemiologie

Die Inzidenz von SÄ im Kindesalter beträgt in Europa und den USA 2.5 bis 10/100.000 Kinder jährlich (9,10). Die ischämischen SÄ überwiegen mit bis zu 70 % im Vergleich zu Blutungen (11).

Bei Erwachsenen ist die zerebrale Ischämie mit 80-85 % im Vergleich zu Blutungen mit 15-20 % allerdings deutlich häufiger als im Kindesalter (12). Die Inzidenz ischämischer SÄ beträgt 160-240/100.000 Einwohner. Die Prävalenz zerebrovaskulärer Krankheiten wird auf 700-800/100.000 geschätzt (13).

Die SVT im Kindesalter tritt verhältnismäßig seltener auf mit einer Inzidenz von 0.67/100.000 pro Jahr (14). Mit 47% tritt fast die Hälfte aller SVT in der Neugeborenenperiode auf. Wenn diese Patientengruppe ausgeschlossen wird, liegt die Inzidenz bei 0.34/100.000 Kindern pro Jahr (14).

Allgemein liegt die Inzidenz intrazerebraler Blutungen (ICB) bei 12-15/100.000 pro Jahr (Verdopplung in jeder Lebensdekade) und ist für 10-15 % aller SÄ bei Erwachsenen verantwortlich. Ursächlich sind hier in bis zu 65 % die arterielle Hypertonie, bis zu 15 % Arteriopathien (Amyloidangiopathien, zerebrale Arteriitis, Rendu-Osler-Krankheit, Sturge-Weber-Syndrom etc.), Tumoreinblutungen (unter anderem Metastasen, Glioblastome, Lymphome, aber auch gutartige Tumore wie Meningeome oder Hypophysenadenome).

nome) und bis zu zehn Prozent Gefäßanomalien (arteriovenöse Malformationen, Aneurysmen, venöse Angiome, Kavernome, durale arteriovenöse Fisteln) (7).

Bei Kindern und Jugendlichen zeigt sich bei hämorrhagischen SÄ bereits ein erheblicher Unterschied. Die Inzidenz der intrakraniellen Blutungen ist im Vergleich zu Erwachsenen reduziert auf 1.1 bis 5/100.000 pro Jahr (9,80). In einer Arbeit von Fullerton et al. aus dem Jahre 2003 findet sich ein Durchschnittsalter von 10.9 Jahren mit einer Dominanz von 62 % männlichen Patienten, wobei hier in 50 % der Fälle reine intrakranielle Blutungen beobachtet werden und in 22 % eine Kombination aus SAB/intraventrikulärer Blutung (=IVH), beziehungsweise in 37 % eine Kombination aus SAB/IVH/ICB (70). Der Häufigkeitsgipfel für ICB im Kindesalter liegt mit einem Drittel der Fälle im ersten Lebensjahr (70). Ursächlich für hämorrhagische SÄ finden sich bei Patienten im Kindes- und Jugendalter im Vergleich zu Erwachsenen häufiger arteriovenöse Malformationen als arterielle Aneurysmen (73).

Bei intrakraniellen Blutungsrezidiven finden sich erneut sehr unterschiedliche Angaben: in einer Untersuchung von Meyer et al. ereignen sich in neun Prozent der Fälle Rezidivblutungen innerhalb des ersten Jahres (71), Blom et al. finden in einer Untersuchung über einen Zeitraum von 10.3 Jahren bei 16 % der Patienten eine Rezidivblutung (72).

Die SAB bei Erwachsenen weist eine Inzidenz von 8/100.000 pro Jahr in Europa auf mit einem Altersgipfel zwischen dem 55 bis 60. Lebensjahr und ist die Ursache bei 10 % der SÄ. Man unterscheidet zwischen traumatischer und nicht-traumatischer Genese (rupturierte intrazerebrale Aneurysmen 75-80 %, arteriovenöse Malformationen 4-5 %, Vaskulitiden mit Beteiligung des ZNS, intrazerebrale Tumore, Dissektionen intrazerebraler Arterien oder der Arteria carotis, unklare Ursachen in 14-22 %) (7).

Im Gegensatz hierzu zeigt sich im Kindesalter ursächlich bei etwa nur der Hälfte der Kinder ein rupturiertes Aneurysma, während arteriovenöse (AV) Malformationen bei etwa jedem vierten kindlichen Patienten als Ursache für die SAB gefunden werden (74).

Bei einem subduralen Hämatom erfolgt die Blutung aus Venen der Pia mater. Es wird zwischen einem akuten (meist im Rahmen schwerer zerebraler Traumen) und einem

chronischen subduralen Hämatom unterschieden, die meist bei älteren Patienten mit erhöhter Sturzneigung im Rahmen eines Sturzereignisses auftreten, allerdings auch bei epileptischen Anfällen im Rahmen eines Sturzes entstehen können (7).

Das epidurale Hämatom zeigt eine Inzidenz von ca. 1 % der Schädelhirntraumen und tritt in der Regel bei Patienten bis zum 60. Lebensjahr auf, aber nur selten vor dem zweiten Lebensjahr. Hierbei erfolgt die Blutung meist aus Ästen der A. meningea media oder aus dem Sinus zwischen dem Schädelknochen und der Dura mater (7).

Die Hirnvenen- und Sinusvenenthrombosen sind in knapp 1 % die Ursache von SÄ. Es sind vor allem jüngere Patienten bis zum 40. Lebensjahr betroffen (8). Mit einer Inzidenz von 0.67/100.000 Kindern jährlich spielt sie eine zunehmende Rolle und wird in folgenden Untersuchungen vermutlich weiter ansteigen, da die verbesserten Diagnostikmöglichkeiten die bisher vermutlich unterdiagnostizierten SVT besser erfasst und zunehmend Kinder mit vorher tödlichen Erkrankungen durch eine verbesserte Therapie älter werden und eine SVT auch überleben (14).

2.1.4. Differentialdiagnose (78)

Ein hämorrhagischer SA muss im Rahmen einer notfallmäßigen Bildgebung mittels kranialer Computertomographie (CCT) oder kranialer Magnetresonanztomographie (cMRT) ausgeschlossen werden, damit eine zeitnahe neurochirurgische Intervention erfolgen kann. Vor allem das cMRT kann frühe Stadien einer zerebralen Ischämie erfassen. Außerdem ist der Nachweis intrakranieller arterieller Erkrankungen und weiterer Pathologien im Rahmen einer cMRT mit einer höheren Sensitivität zu detektieren. Für die Erfassung einer SVT kommen eine MR-Angiographie, CCT mit oder ohne Kontrastmittel, sowie eine konventionelle Angiographie in Frage, um den thrombosierte Hirnsinus zu erkennen.

Differentialdiagnostisch ist im Rahmen akut aufgetretener fokal neurologischer Ausfälle zu denken an einen akuten ischämischen SA, einen akuten hämorrhagischen SA, einen akuten venösen SA, ein sub- oder epidurales Hämatom, die Kompression der Aa. carotis oder vertebralis unterschiedlicher Genese (beispielsweise bei Moyamoya, fibromuskulärer Dysplasie, Dissektionen etc.), eine hemiplegische Migräne, an postiktale Ausfälle im Rahmen einer Toddschen Parese nach einem epileptischen Anfall, an Enzephalomyelitis und Enzephalitis, Hirntumore, mitochondriale Enzephalopathie mit so-

genannten „stroke like episodes“ bei MELAS, sowie an ein unilaterales hemisphärisches zerebrales Ödem als Folge eines Diabetes mellitus oder eines Ornithin-Carbamoyl-Transferase-Mangels und das posterior reversible encephalopathy syndrome (=PRES) bei Hyper- oder Hypoperfusion und im Rahmen einer Immunsuppression.

2.1.5. Ursachen und Risikofaktoren

Klassische Risikofaktoren für SÄ sind im Erwachsenenalter: chronischer Nikotinabusus, arterieller Hypertonus, Lipidstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus, positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Ereignisse, Lebensalter, Adipositas, Bewegungsmangel, Ernährungsgewohnheiten sowie prothrombotische und -inflammatorische Faktoren (18). Als Hauptrisikofaktoren sind hierbei vor allem die Hypercholesterinämie, der arterielle Hypertonus und der chronische Nikotinabusus erwähnenswert.

Bei Kindern und Jugendlichen findet sich dagegen ein sehr heterogenes Bild der Ursachen und Risikofaktoren. Im Vergleich zur Arteriosklerose finden sich hier beispielsweise Vaskulopathien oder kongenitale Herzfehler wesentlich häufiger (15).

2.1.6. Ätiologie

2.1.6.1. Ischämischer Insult

Bei Erwachsenen werden drei Subgruppen unterschieden: kardiale Embolien, Mikro- und Makroangiopathien.

Gerinnungsthromben entstehen im erwachsenen Herzen vor allem bei absoluter Arrhythmie (45 %), Myokardinfarkt (15 %), Aneurysma des linken Ventrikels (10 %), rheumatischer Herzklappenerkrankung (10 %) und bei künstlichen Herzklappen (10 %). Weitere relevante Ursachen sind Kardiomyopathien, Myokarditiden und das persistierende Foramen ovale (gegebenenfalls in Kombination mit einem Vorhofseptumdefekt) (16).

Die Makroangiopathie wird unterteilt in arterio-arterielle Embolien (90 %) und die Hypoperfusion (10 %). Arterio-arterielle Embolien können bei arteriosklerotischen

Plaques, Dissektionen, fibromuskulärer Dysplasie oder Moyamoya Syndrom auftreten und verursachen typischerweise einen Territorialinfarkt (16).

Im Rahmen einer Hypoperfusion entstehen im Grenzstromgebiet der Arteriae (Aa.) cerebri posterior und media, bzw. anterior und media aufgrund der hohen Stoffwechselaktivität des Gehirns (20 % der Stoffwechselaktivität und des Sauerstoffverbrauchs des menschlichen Körpers) erheblich schneller strukturelle Schäden (16).

Bei Mikroangiopathien kommt es zu einer hochgradigen Stenosierung oder einem kompletten Verschluss meist der kleinen perforierenden Arterien im Marklagerbereich. Die häufigsten Ursachen hierfür sind bei Erwachsenen der Diabetes mellitus und der arterielle Hypertonus. Es entstehen meist lakunäre Infarkte und eine subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (16).

Eine Einteilung der Ursachen des ischämischen SA erfolgt mittels der TOAST-Klassifikation, die sich auf Bildgebung, angiologische Zusatzbefunde, Pathogenese und Ätiologie stützt (16):

1. Arteriosklerose der großen Hirngefäße

Höhergradige Stenosen (> 50 %) oder Verschluss der zuführenden Gefäße; in der Bildgebung ein kortikaler, zerebellärer, Hirnstamm- oder subkortikaler Infarkt in der Regel > 1,5cm; als mögliche Infarktmechanismen kommen infrage ein lokal thrombotischer Gefäßverschluss im Bereich einer arteriosklerotischen Plaque, ein embolischer Gefäßverschluss ausgehend von einer Plaque oder einem Thrombus oder einer hämodynamisch bedingten Minderperfusion

2. Kardiale Embolie

Kardiale Emboliequelle; in der Bildgebung Läsionen wie unter 1. beschrieben; Infarkte in verschiedenen Stromgebieten

3. Mikroangiopathie

Lipohyalinose der kleinen Gefäße, anamnestisch Hypertonus oder Diabetes mellitus; in der Bildgebung subkortikaler oder Hirnstamminfarkt < 1,5cm
4. Hirninfarkt anderer Ätiologie Nicht arteriosklerotische Vaskulopathie (Dissektion, Vaskulitis, Mitochondriopathie), Thrombophilie, hämatologische Erkrankung, iatrogen (Katheteruntersuchung)
5. Hirninfarkt unbekannter Ursache a) konkurrierende Ursache (häufig beispielsweise ipsilaterale Stenose Arteria carotis interna und kardiale Emboliequelle) b) negative Untersuchungsbefunde

Tabelle 1: TOAST-Kriterien, modifiziert nach (16)

2.1.6.1.1. Kardiale Embolien

Die Ursachen kardialer Emboliequellen sind mannigfaltig. Insgesamt ist bei etwa jedem vierten kindlichen ischämischen SA eine kardiale Genese ursächlich und sie treten 6-mal häufiger bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern auf (zyanotische und azyanotische angeborene Herzfehler sind hier gleichhäufig betroffen). Am häufigsten tritt ein ischämischer SA innerhalb der ersten zwei Wochen postoperativ auf (5.4 Ereignisse/1000 Kinder). Vor allem nach einer Fontan-Operation ist das postoperative Risiko einen ischämischen SA zu erleiden mit bis zu acht Prozent deutlich erhöht (17).

Unbehandelt erleiden Kinder mit einem zyanotischen Herzfehler in drei Prozent der Fälle einen SA vor dem zweiten Lebensjahr. Aber auch Erkrankungen des Endo- beziehungsweise Myokards und der Herzklappen können ursächlich für einen ischämischen SA sein. Fünf bis sieben Prozent aller Kinder mit einem Mitralklappenprolaps-Syndrom erleiden einen ischämischen SA, wobei allerdings bisher ein ursächlicher Zusammenhang nicht nachgewiesen werden konnte (17,18).

Bei infektiösen Endokarditiden ist die Diagnosestellung durchschnittlich um acht Tage verzögert, ohne dass dies einen Einfluss auf die Mortalität der Kinder hätte. Allerdings zeigt sich bei Patienten mit großen Vegetationen der Klappen und positivem Nachweis von *Staphylokokkus aureus* ein schlechteres Outcome (19).

Auch tumoröse Erkrankungen des Herzens können die Ursache für einen SA sein. Ein Drittel bis die Hälfte aller kardialen Neoplasien sind benigne Myxome, die gallertartige Wucherungen mit einem fibrovaskulären Stiel darstellen und üblicherweise im Bereich der Fossa ovalis des linken Vorhofs vorkommen. Zu 90 % treten diese Myxome sporadisch auf, die restlichen zehn % werden autosomal-dominant vererbt oder sind Teil eines Symptomkomplexes (z.B. Carney-Komplex mit kardialen/kutanen Myxomen, Lentigo, Pigmentnävi und endokrinen Überfunktionen), vor allem bei jüngeren Patienten. Hieraus resultiert eine erhöhte Prädisposition für Thrombenbildung mit der Gefahr einer kardialen Embolie (vor allem bei Katheteruntersuchungen deutlich erhöhtes Risiko für embolische Komplikationen) (18).

2.1.6.1.2. Paradoxe Embolien

Paradoxe Embolien sind definiert als arterielle Embolien venösen Ursprungs bei angeborenen Septumdefekten der Vorhöfe, Kammern oder deren Kombination. In der Regel handelt es sich um fortgeleitete Thrombosen der tiefen Bein- und Beckenvenen.

In der PELVIS-Studie wurden SA-Patienten im Alter von 18-60 Jahren innerhalb von 72 Stunden nach Schlaganfall mittels Becken-MRT nachuntersucht. Es zeigt sich, dass jüngere Patienten sowohl eine höhere Prävalenz des persistierenden Foramen ovale (61 % versus 19 %), als auch signifikant häufiger eine Thrombose im Becken-MRT aufweisen (20).

2.1.6.1.3. Dissektionen

Bei jedem vierten „jüngeren SA-Patienten“ bis 50 sind Dissektionen der Aa. vertebralis oder carotis ursächlich für einen ischämischen SA. Die Inzidenzangaben variieren zwischen 2.6 bis 5/100.000 Einwohner pro Jahr, wobei die A. carotis etwa dreimal häufiger betroffen ist (Internet 1).

Prädisponierend sind Patienten mit angeborenen Bindegewebserkrankungen wie zum Beispiel der fibromuskulären Dysplasie (im Kindesalter selten), Ehlers-Danlos (20 % vaskuläre Komplikationen bei Subtyp IV) (29), Marfan-Syndrom und Osteogenesis imperfecta.

Auch im Rahmen von Interventionen oder diagnostischen Eingriffen kommt es immer wieder zu Dissektionen der betroffenen Gefäße (z.B. bei Coiling, Loops-Implantation, Karotis-Kinking, oder Angiographien).

2.1.6.1.4. Migräne-assoziierte Ischämie

Der Vollständigkeit halber sei auch diese Ursache erwähnt. Vor allem eine exakte Abgrenzung eines alleinigen migränebedingten Kopfschmerzes von einem ischämischen SA ist eine interdisziplinäre differentialdiagnostische Herausforderung, woraus eine verspätete Diagnosestellung und verzögerte Therapie resultieren kann.

2.1.6.1.5. Arteriosklerose

Als ätiologischer Parameter spielt die Arteriosklerose eine untergeordnete Rolle bei Kindern oder Jugendlichen. Durch fibrinöse Veränderungen der Intima und Media kommt es zu Verhärtung, Elastizitätsverlust, Verdickung der Gefäßwand und daraus resultierender Verengung des Lumens.

2.1.6.1.6. Thrombophilie

Der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (=Morbus Moschkowitz) liegt eine Störung der Zinkprotease ADAMTS13 (spaltet den von-Willebrand-Faktor) zugrunde. Bei einer Restaktivität von weniger als zehn Prozent kommt es zu multiplen Mikrothromben von Kapillaren und Arteriolen (21).

Die in Europa häufigste Thrombophilie-Form mit zwei bis vier Prozent ist die Faktor V Leiden Mutation. Die heterozygoten Träger weisen bereits ein vier bis achtfach erhöhtes Thromboserisiko auf, während die homozygoten Träger ein 15 bis 30-fach erhöhtes Risiko haben (22).

Der Protein-C-Mangel mit einer Prävalenz von 1/500.000 für homozygote und 1/2000 bis 5000 für heterozygote Träger, sowie einer erworbenen Form durch verminderte Produktion oder erhöhten Verbrauch führt ebenfalls zu einer Thrombophilie (Internet 1).

Eine der häufigsten Autoimmunerkrankungen mit einer Prävalenz von zwei bis fünf Prozent ist das Antiphospholipid-Syndrom. Auch hier wird eine primäre von einer sekundär erworbenen Form unterschieden (Internet 2).

Die Punktmutationen der Methyltetrahydrofolatreduktase (MTHFR Mutation) bewirken bei homozygoten Trägern einen 50-60 % Aktivitätsverlust und führen in Kombination mit einem Faktor-V-Leiden oder einer Prothrombinmutation zu einem erhöhten Thromboserisiko durch Homozysteinämie (28).

Ätiologisch finden sich außerdem erhebliche regionale Unterschiede. Im mitteleuropäischen Raum spielt beispielsweise die Sichelzellanämie aufgrund ihrer niedrigen Prävalenz eine untergeordnete Rolle, während in einer saudiarabischen Untersuchung eben diese der häufigste Risikofaktor für einen kindlichen SA ist (30).

2.1.6.1.7. weitere Ursachen

Das Moyamoya-Syndrom bzw. die Moyamoya-Erkrankung ist eine bei nicht asiatischen Patienten seltene nichtinfektiöse Vasopathie mit progressiver bilateraler Stenosierung oder komplettem Verschluss der distalen A. carotis interna oder proximaler Segmente der Aa. cerebri. In Japan findet sich eine Prävalenz von 50.7/100.000 in der asymptomatischen Bevölkerung (23), während in Europa von einem zehnfach selteneren Auftreten ausgegangen wird (24). Bei asiatischen Patienten gibt es zwei Erkrankungsgipfel, einerseits im Alter bis vierzehn Jahren und im jungen Erwachsenenalter (25,49), während bei kaukasischen Patienten der Erkrankungsgipfel im frühen Erwachsenenalter liegt (25).

MELAS ist die Abkürzung für mitochondriale Enzephalomyopathie, Laktatazidose und „stroke-like-episodes“. Es handelt sich um ein multisystemisches Syndrom mit Mutation der mitochondrialen DNA. Vor allem junge Erwachsene, aber auch im jungen Teenageralter können diese Episoden auftreten (27).

2.1.6.2. Hämorrhagischer Insult

Bei Erwachsenen ist die ICB für zehn bis fünfzehn Prozent der SÄ verantwortlich. Ursächlich sind am häufigsten hypertensive Massenblutungen (40 %), gefolgt von vaskulären Malformationen (20 %), Amyloid-Angiopathien (20 %), Tumorblutungen (7 %) und weiteren Ursachen (13 %) wie beispielsweise Gerinnungsstörungen, sekundär hämorrhagische Infarkte bei SVT, Drogenabusus (vor allem Kokain und Amphetamine) und SAB's mit Parenchymeinbruch. Die wichtigsten Risikofaktoren sind hohes Lebensalter, arterielle Hypertonie, Nikotin- und Alkoholabusus sowie erhöhte Serumcholesterinwerte. Medikamente, die eine ICB begünstigen sind Antikoagulanzen, Sympathomimetika, Thrombozytenaggregationshemmer und Fibrinolytika (6).

2.1.6.2.1. Primäre intrazerebrale Blutungen

Diese sind in den meisten Fällen bei Erwachsenen bedingt durch einen arteriellen Hypertonus. Klassischerweise sind die tiefen perforierenden Äste der Basalganglien durch Hyalinose oder Mikroaneurysmen pathologisch verändert und ermöglichen dadurch eine Ruptur bei exzessivem Blutdruckanstieg. Innerhalb der ersten sechs Stunden können diese Blutungen noch erheblich größer werden (16).

Primäre ICB's sind bei Kindern sehr selten, da Erkrankungen wie ein Diabetes mellitus oder ein arterieller Hypertonus in dieser Altersgruppe sehr selten anzutreffen sind und einer der Hauptrisikofaktoren, das erhöhte Lebensalter, in dieser Patientengruppe nicht vorliegt.

2.1.6.2.2. Sekundäre intrazerebrale Blutungen

Viele Erkrankungen können sekundär ICB auslösen. In 25 % der Fälle liegen der sekundären ICB vaskuläre Malformationen wie AV-Malformationen, Aneurysmen oder Kavernome zugrunde (16).

Im Rahmen einer Antikoagulation oder antithrombotischen Therapie können ebenfalls intrakranielle Blutungen auftreten. Das Risiko einer Hirnblutung unter Phenprocoumon beträgt ein bis zwei Prozent jährlich, eine Therapie mit Acetylsalicylsäure führt in etwa einem von 1000 Fällen zu ICB pro Jahr. Eine Thrombolyse führt bei 10.9 % in der NINDS-Studie zu intrakraniellen Hämatomen. Insgesamt erleiden in dieser Studie 6.4 % der Patienten eine symptomatische Hirnblutung (16).

Weitere Ursachen sind genetische oder hereditäre Blutungsneigungen (beispielsweise Faktor-VIII- oder IX-Mangel), Blutungsneigung bei Lymphom, Lebererkrankungen, Leukämie, Vaskulitis, Eklampsie, Schädel-Hirn-Trauma, Moyamoya-Erkrankung, disseminierte Gerinnungsstörung und viele mehr.

Eine Studie aus Dijon in Frankreich beschreibt eine Inzidenz von fünf/100.000 Kindern jährlich (9), während Fullerton et al. 2007 eine Inzidenz von 1.7/100.000 Kindern jährlich beschreiben (68).

2.1.6.2.3. Erhöhte Blutungsneigung

Die häufigste vererbte Blutungserkrankung ist das Willebrand-Jürgens-Syndrom mit einer Prävalenz von 0.1 bis ein Prozent (Internet 3).

Die beiden häufigsten Hämophilie-Formen (A = Faktor-VIII-Mangel und B = Faktor-IX-Mangel) werden X-chromosomal rezessiv vererbt, wobei die Hämophilie A die häufigste Form mit einer Prävalenz bei Männern von 1/6000 ist und die Hämophilie B bei Männern nur bei 1/30.000 auftritt. Die Schweregradeinteilung beider Formen ist abhängig von der noch bestehenden Faktoraktivität: bis 40 % = leichte Form, bis fünf Prozent = mittelschwere Form und bis ein Prozent = schwere Form (Internet 4, 5).

2.1.6.3. Sinusvenenthrombose

Hierunter versteht man eine Abflussstörung im venösen Stromgebiet die eine Druckerhöhung im vorgeschalteten Kapillarbett zur Folge hat. Dadurch erfolgt im Rahmen einer Diapedeseblutung eine hämorrhagische Infarzierung des betroffenen Stromgebiets (31).

Ätiologisch wird zwischen einer septischen und einer aseptischen SVT unterschieden.

Zur septischen SVT zählen lokale Infektionen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich, intrakraniell lokalisierte Abszesse oder Empyeme, Meningitiden, (Meningo-) Enzephalitiden, Sepsis, sowie posttraumatische oder postoperative Komplikationen bei Sanierung lokaler oder generalisierter Infektionen (31).

Eine aseptische SVT kann hormoneller (Schwangerschaft, postabortiv, Wochenbett, hormonelle Präparate) oder neoplastischer Genese sein (Polycythaemia vera, lymphatische und myeloische Leukämien, solide Karzinome, Karzinoide etc.). Des Weiteren kommen Koagulopathien, heparininduzierte Thrombozytopenien, Dehydratation, Marasmus, Autoimmunerkrankungen, lokale Thrombosen, disseminierte intravasale Gerinnung oder eine Therapie mit Erythropoetin infrage (16,32).

Die SVT im Kinder- und Jugendalter zeigt eine Inzidenz von 0.7/100.000 Einwohner pro Jahr und annähernd jedes zweite Kind ist ein Neugeborenes (14).

2.1.6.4. Subarachnoidalblutung

Unterschieden werden atraumatische von traumatischen Formen. Im Folgenden wird nur auf atraumatische Formen eingegangen, da in der durchgeführten Untersuchung traumatische SAB ausgeschlossen wurden.

Mithilfe der Bildgebung (CCT oder cMRT) werden drei Typen unterschieden:

- aneurysmatischer Blutungstyp (85 %)
- perimesenzephaler Blutungstyp (10 %)
- kortikaler Blutungstyp (5 %)

Mit einer Inzidenz von sechs bis neun pro 100.000 Einwohner pro Jahr ist die SAB die dritthäufigste SA-Form in Mitteleuropa und Nordamerika. Typische Risikofaktoren sind eine familiäre Disposition, arterieller Hypertonus, Nikotin- und Alkoholabusus.

Im Verlauf können drei wesentliche Komplikationen auftreten:

- (Rezidiv-) Blutung mit intrakranieller Druckerhöhung
- Vasospasmus mit verzögerten ischämisch-neurologischen Defiziten
- Hydrocephalus communicans malresorptivus

Der spontanen SAB liegen in 85 % der Fälle rupturierte intrakranielle Aneurysmen zugrunde, die im Rahmen einer Ruptur in den Subarachnoidalraum bluten. Erheblich seltener findet man AV-Malformationen, Tumore oder entzündliche Prozesse (67).

Aneurysmen sind allerdings im Kindesalter sehr selten mit einer Inzidenz von lediglich 1/100.000 Einwohner pro Jahr (75) bei meist sacculärer Konfiguration (76). Diese Aneurysmen im Kindesalter sind vergleichsweise stabiler und eine Ruptur insgesamt seltener als bei Erwachsenen aufgrund fehlender arteriosklerotischer Veränderungen (76).

2.1.7. Prognose und Outcome

2.1.7.1. Prognose bei ischämischem Schlaganfall

Prognostisch sind von besonderer Bedeutung lebenslange neurologische Einschränkungen mit motorischen oder funktionellen Defiziten und die mögliche Entstehung einer Epilepsie.

Als signifikante Risikofaktoren für ein schlechteres Outcome werden im Rahmen einer holländischen Untersuchung folgende Parameter identifiziert: Bewusstseinsveränderungen, epileptische Anfälle, kompletter/kortikaler SA der Arteria cerebri media. Keine Korrelation zur Prognose zeigte sich bei Geschlecht, Ätiologie oder dem Alter der Kinder (32).

Sträter et al. beschreiben als Risikofaktoren für ein SA-Rezidiv im Kindesalter ein erhöhtes Lipoprotein a, familiär bedingter Protein-C-Mangel und SÄ vaskulärer Genese. Als unabhängigen Risikofaktor für einen erneuten ischämischen Insult erweisen sich hier allerdings nur ein erhöhtes Lipoprotein a und ein Protein-C-Typ-I-Mangel (33). Das Rezidivereignis kommt zwar nur selten vor, ist allerdings ein ernstzunehmendes Ereignis wegen einer hohen Mortalitätsrate und einem engen zeitlichen Zusammenhang zu dem Erstereignis.

2.1.7.2. Prognose bei hämorrhagischem Schlaganfall

Die Prognose der Patienten mit ICB hängt erheblich von der Lokalisation und dem Ausmaß der Blutung ab. Bis zu 40 % der Betroffenen erleiden innerhalb von 24 Stunden eine Nachblutung mit einer Vergrößerung des Blutvolumens um mindestens 30 %. Eine Blutung mit einem Volumen bis 30 Milliliter (ml) zeigt ein positives Outcome, während sich ab einem Volumen von 60 ml das Outcome erheblich verschlechtert. Bei einer Glasgow-Koma-Skala (GCS) von mindestens neun und einem Blutungsvolumen kleiner 30 ml sinkt die 30-Tages-Mortalität auf 19 %, während bei einem Blutungsvolu-

men von mindestens 60 ml und einem GCS kleiner neun die 30-Tages-Mortalität auf 91 % ansteigt. Abhängig von der Lokalisation der Blutung resultieren entsprechende neurologische Einschränkungen (Basalganglien, Thalamus, zerebelläre Blutung, Ponsblutungen) (31).

Sekundär können lokalisationsunabhängige Symptome durch intrakranielle Drucksteigerung auftreten. Besonders gefährlich ist hierbei die Entwicklung eines Hydrocephalus occlusus mit Druckentwicklung auf den Hirnstamm.

2.1.7.3. Prognose bei Sinusvenenthrombose

Anfang des vergangenen Jahrhunderts wurde diese Diagnose ausschließlich post mortem gestellt. Heutzutage findet sich bei adäquater Therapie eine Letalität von fünf bis 15 %. Der Langzeitverlauf wird allgemein als günstig angesehen mit häufig vollständiger Rückbildung neurologischer Ausfälle, das Rezidivrisiko ist gering (31).

2.1.7.4. Prognose bei Subarachnoidalblutung

Eine frühe Rezidivblutung findet sich bei 15 % der SAB und diese ist mit einem deutlichen Anstieg der Mortalität auf 70 % im Vergleich zur primären SAB vergesellschaftet. Ein weiteres Problem sind Vasospasmen, die innerhalb von vier bis 14 Tagen nach einer SAB bei 30-70 % auftreten und sekundär einen ischämischen SA verursachen können (in bis zu 20 % der Fälle bei primärer SAB) (31).

2.2. Epilepsie bei kindlichen Schlaganfällen

2.2.1. Definition (Internet 13)

Epilepsie: „Eine Epilepsie ist definiert durch eine Neigung des Gehirns epileptische Anfälle zu generieren und durch die hieraus entstehenden neurobiologischen, kognitiven, psychologischen und sozialen Konsequenzen. Für praktische Zwecke ist dies gleichbedeutend mit dem rezidivierenden Auftreten unprovoked epileptischer Anfälle (mindestens zwei). Mehrere Anfälle die innerhalb von 24 Stunden auftreten werden wie ein epileptischer Anfall gezählt.“ Die Diagnose ist auch nach dem ersten Anfall zu stellen, wenn eine bedingende Läsion vorliegt.

Epileptischer Anfall: „Eine paroxysmale Veränderung von Bewusstsein, Psyche, Motorik, autonomer oder sensorischer Wahrnehmung die durch exzessive synchrone Entladungen zentraler Neurone ausgelöst wird.“

Status epilepticus: „Ein einzelner Anfall von über 30 Minuten Dauer oder eine Serie von Anfällen von über 30 Minuten Dauer, zwischen denen das Bewusstsein (beziehungsweise die motorische oder sensorische Funktion) nicht wiedererlangt wird. Eine Sonderform ist der nichtkonvulsive Status epilepticus generalisierter (Absencen) oder fokaler Anfälle. Motorische Phänomene fehlen oft völlig. Die Patienten sind lediglich bewusstseinsgetrübt.“

Aktive Epilepsie: „Mindestens ein Anfall innerhalb der letzten fünf Jahre (mit oder ohne medikamentöse Therapie).“

Fieberkrampf: „Ein Fieberkrampf ist ein epileptischer Anfall jenseits des ersten Lebensmonats, der in Verbindung mit einer fieberhaften Erkrankung auftritt und nicht durch eine ZNS-Infektion verursacht ist. Anfälle symptomatischer Genese, vorausgehende Neugeborenenanfälle und afebrile Anfälle sind Ausschlusskriterien.“

Akut symptomatischer Anfall: „Epileptischer Anfall ausgelöst durch eine akute Funktionsstörung des ZNS (metabolisch, toxisch, traumatisch etc.). Bei posttraumatischen Anfällen und Anfällen nach vaskulärem Insult werden Anfälle so klassifiziert, wenn sie innerhalb von sieben Tagen nach dem Ereignis aufgetreten sind.“

Unprovozierte Anfälle: „Hierzu gehören zum einen posttraumatische Anfälle ohne akuten Auslöser zum Beispiel sieben Tage nach Trauma, Infektion oder Insult („Remote Symptomatic“), zum anderen symptomatische Anfälle bei progredienter Enzephalopathie (zum Beispiel unvollständig entfernten ZNS-Tumoren, chronische Stoffwechselerkrankungen, chronischen Infektionen und Autoimmunerkrankungen).“

Generalisierte Anfälle: „Hierzu gehören Absencen, myoklonische Anfälle, tonische Anfälle, tonisch-klonische Anfälle und atone Anfälle.“

Partialanfälle (fokale Anfälle, lokalisationsabhängige Anfälle): „Anfälle mit Hinweisen auf fokalen Beginn (Aura, fokal motorisch). Einfache fokale Anfälle gehen ohne

Bewusstseinseinschränkung, komplex-fokale Anfälle mit Bewusstseinseinschränkung einher.“

2.2.2. Einteilung epileptische Anfälle und Epilepsie

Epileptische Anfälle werden nach der internationalen Liga gegen Epilepsie von 1981 klassifiziert in (6):

- fokale Anfälle: einfach-fokale Anfälle, komplex-fokale Anfälle und fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung
- generalisierte Anfälle: Absencen, atypische Absencen, atonische Anfälle, myoklonische Anfälle
- nicht klassifizierbare Anfälle: Neugeborenenanfälle, infantile Spasmen

Man unterscheidet außerdem symptomatische Epilepsien mit belegbarer Ursache von idiopathischen (genetischen Ursprungs, die Betroffenen sind ansonsten neurologisch unauffällig) und vermutlich symptomatischen (früher kryptogenen) Epilepsien, bei denen ein Auslöser wahrscheinlich ist, dieser allerdings nicht vollständig nachgewiesen werden kann.

Ursachen symptomatischer Epilepsien können sein:

- perinatale Hirnschädigung (meist hypoxiebedingt)
- Fehlbildungen des ZNS (wie z.B. die fokale kortikale Dysplasie)
- zerebrale Gefäßmissbildungen (Hämangiome, Aneurysmen)
- tumoröse Veränderungen (maligne oder benigne)
- Schädelhirntraumen im Rahmen von Unfällen
- Enzephalitiden (Meningokokken, Borrelien, Masern, Hepatitis C, FSME-Virus, Varizella zoster Virus)
- Stoffwechselerkrankungen (Hypoparathyreoidismus, Hämochromatose)
- Eklampsie
- vaskuläre Enzephalopathie im Rahmen einer fortgeschrittenen Arteriosklerose

Nach den aktuellen Vorgaben der internationalen Liga gegen Epilepsie von 2010 werden epileptische Anfälle wie folgt klassifiziert (77):

- fokale Anfälle (deskriptive Einteilung in: motorische Symptome ohne Bewusstseinsstörung, mit Bewusstseinsstörung und mit oralen Automatismen)

- Absencen (typisch, atypisch, mit speziellen Eigenschaften wie Lidschluss-myoklonien oder myoklonische Absencen)
- myoklonische Anfälle (Myoklonien, myoklonisch-atonisch, myoklonisch-tonisch)
- atonische Anfälle
- generalisierte tonisch-klonische Anfälle (tonisch, klonisch, tonisch-klonisch)

Auch die Epilepsieklassifikation ist erweitert worden (77):

- elektroklinische Syndrome nach Manifestationsalter unabhängig ihrer Ätiologie
- idiopathische Epilepsien werden nun als genetische Epilepsien bezeichnet
- klinisch-läsionelle Konstellationen
- Epilepsien struktureller Genese
- Epilepsien unklarer Ätiologie

Ein endgültiger internationaler Konsens ist aktuell noch immer ausstehend, sodass weiterhin neben der aktuellen Klassifikation auch die von 1981 Gültigkeit besitzt und von vielen neurologischen und auch neuropädiatrischen Kollegen angewendet wird. Ein erheblicher Wissenszuwachs über genetische Ursachen von Epilepsien hat eine Anpassung der Klassifikation epileptischer Anfälle und Epilepsien notwendig gemacht.

2.2.3. Epidemiologie

Im Kindesalter sind symptomatische und idiopathische Epilepsien etwa gleich häufig, während im Erwachsenenalter symptomatische Epilepsien etwa 20 % häufiger sind als idiopathische. (34)

Innerhalb der ersten 24 Stunden ist die Wahrscheinlichkeit eines epileptischen Anfalls nach kindlichem Schlaganfall bedeutend höher im Vergleich zu Erwachsenen. Nach den Ergebnissen von Chadehumbe et al. ist im akuten Stadium nach Schlaganfall das Risiko der Ausbildung eines epileptischen Anfalls 18-mal höher als bei Erwachsenen. Es finden sich allerdings keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von Anfällen verglichen mit Schlaganfallform, Geschlecht oder Patientenalter (35).

2.2.4. Risikofaktoren

Statistisch gesehen erleiden etwa fünf Prozent der Normalbevölkerung im Laufe ihres Lebens einen epileptischen Anfall. Bei vier von fünf Betroffenen handelt es sich um Gelegenheitsanfälle. Wichtige Faktoren die Gelegenheitsanfälle auslösen können sind:

Entzug Alkoholkranker, Schlafmangel, febrile Temperaturen (vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern durch schnellen Anstieg der Körpertemperatur) und Intoxikationen.

Seltenere Ursachen sind eine Enzephalitis, Hypoglykämie, Hypokalziämie, Hypoxie, Schlaganfall, Impfung, Missbrauch illegaler Drogen, Hydratation, Sonnenexposition, bestimmte Medikamente (besonders sind hier die Gyrasehemmer zu nennen) (7).

2.2.5. Differentialdiagnosen

Die differentialdiagnostische Abklärung von Erkrankungen, die Anfälle imitieren ist in den meisten Fällen anhand einer sorgfältigen Anamnese in Kombination mit Zusatzuntersuchungen möglich. Gelegentlich ist eine weiterführende apparative Diagnostik sinnvoll (wie z.B. kardiale elektrophysiologische Untersuchungen, Video-EEG-Monitoring, Schlafuntersuchung, Kipptischtest) um zu einer definitiven Diagnose zu kommen.

Wichtige differentialdiagnostische Möglichkeiten epileptischer Anfälle	
Synkope	vasovagal, kardiale Arrhythmien, Klappenvitien, Herzversagen, Orthostase
psychische Erkrankung	psychogener Anfall, Hyperventilation, Panikattacke
Metabolische Entgleisung	Alkohol-bedingter „black-out“, Delirium tremens, Hypoxie, Hypoglykämie, Mißbrauch psychogener Substanzen
Migräne	Migräne mit Verwirrtheit, Basilarismigräne
TIA	transitorisch ischämische Attacke im hinteren Stromgebiet
Schlafstörung	Narkolepsie, Kataplexie, benigner Schlafmyoklonus
Bewegungsstörung	Tics, nicht-epileptischer Myoklonus, paroxysmale Chorea
vor allem bei Kindern	Migräne mit rezidivierendem Bauchschmerz und zyklischen Erbrechen, benigner paroxysmaler Schwindel, Atemstillstand, nächtliche Panikattacken, Schlafwandeln, „breath-holding-spells“

Tabelle 2: Die wichtigsten Differentialdiagnosen epileptischer Anfälle, modifiziert nach (6, S. 278)

2.2.6. Therapieoptionen

Die Diagnose Epilepsie stellt eine Indikation zur antikonvulsiven Therapie dar. Bei symptomatischen Epilepsien sollte möglichst die Ursache behandelt werden. Das primäre Therapieziel ist eine Anfallsfreiheit. Dies wird bei 80 % der Patienten mit generalisierten und bei 60 % der Patienten mit fokalen Anfällen erreicht. Kann dieses Ziel nicht mit einer medikamentösen Erst- oder Zweittherapie und nicht mit einer Kombinationstherapie erreicht werden, ist eine tolerable niedrige Anfallsfrequenz anzustreben. Gelingt dies nicht, ist zu prüfen ob die Epilepsiechirurgie, die Vagusstimulation, eine ketogene Diät oder andere alternative Therapieverfahren einen Behandlungserfolg erreichen können (6, S. 263-293).

2.2.6.1. Medikamentöse Therapie

Eine medikamentöse Dauertherapie ist die Basis der antiepileptischen Therapie. Mit den aktuellen Antiepileptika ist eine dauerhafte Anfallsfreiheit oder zumindest eine zu-

friedenstellende Einstellung in 70 % der Fälle möglich. Prinzipiell ist wegen der einfachen Wirksamkeitsbeurteilung, besseren Steuerbarkeit und des günstigeren Verträglichkeitsprofils eine Monotherapie vorzuziehen. Bei anhaltenden Anfallsrezidiven sollte bis zur individuellen Verträglichkeitsgrenze ausdosiert werden ehe ein Wechsel der Medikation in Erwägung gezogen oder eine Kombination mit einem weiteren antiepileptischen Medikament begonnen wird. Auch bei der Polypharmakotherapie ist eine genaue Beobachtung des Patienten unumgänglich, um einen Therapieerfolg, mögliche entstehende unerwünschte Arzneimittelwirkungen und die individuellen Blutplasma-spiegel adäquat beurteilen zu können. Vor allem bei einer Therapie mit mehreren Medikamenten ist auch das Augenmerk auf Interaktionen und mögliche Enzyminduktionen zu richten um mögliche Nebenwirkungen frühzeitig zu bemerken (6, S. 263-293).

70 % der kindlichen und 60 % der erwachsenen Epilepsiepatienten können im Verlauf bei Sistieren der Anfälle die Medikamente wieder absetzen. Besonders erfolgversprechend sind hierbei Patienten mit einer vollkommenen Anfallsfreiheit für bis zu fünf Jahre unter medikamentöser Therapie, wenn nur ein Anfallstyp auftritt, eine normale Intelligenz vorliegt, ein normaler neurologischer Untersuchungsbefund vorliegt, sowie das Elektroenzephalogramm (=EEG) keine Auffälligkeiten bietet. Zunächst sollte eine schrittweise Dosisreduktion über einen Zeitraum von zwei bis drei Monaten erfolgen, da die meisten Rückfälle sich in diesem Zeitraum ereignen. Die Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass Gefahrensituationen wie Auto-/Fahrradfahren oder Schwimmen in diesem Zeitraum vermieden werden sollten. Im Rahmen einer Polypharmakotherapie ist zunächst das Medikament abzusetzen, das sich als das am wenigsten wirksame herausgestellt hat, bevor die weiteren Medikamente dann abgesetzt werden können (6, S. 263-293).

2.2.6.2. Ketogene Diät

Aufgrund der Beobachtung, dass Epilepsiepatienten durch Fasten eine vorübergehende Anfallsfreiheit erreichten, wurde seit 1921 der biochemische Effekt des Fastens mittels einer speziellen Diät mit sehr hohem Fettanteil imitiert. Dadurch kommt es zu einer überwiegenden Fettverbrennung und der Bildung von Ketonkörpern, wobei der exakte Wirkmechanismus allerdings noch ungeklärt ist.

Zahlreiche Studien zeigen, dass bei einem Drittel der Patienten eine Anfallsfreiheit erreicht werden kann und bei einem weiteren Drittel zumindest eine deutliche Reduktion

der Anfallshäufigkeit erzielt wird. Die Diät sollte normalerweise für zwei bis drei Jahre durchgeführt werden. Bei einem Teil der Patienten hält der positive Diäteeffekt aus bisher noch ungeklärten Gründen über den Behandlungszeitraum hinaus an. Daher ist die ketogene Diät vor allem bei schwer behandelbaren Epilepsien eine Behandlungsalternative, wobei allerdings die spezielle Diät auch negative Einflüsse bei speziellen Syndromen bewirken kann (36).

2.2.6.3. Nervus vagus Stimulation

Patienten mit einer Pharmakoresistenz ihrer epileptischen Anfälle, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff nicht geeignet sind, ist eine Behandlungsalternative die Implantation eines Nervus-vagus-Stimulators.

Dieser besteht aus einem Stimulationsgerät das im Brustbereich implantiert wird und einer Reizelektrode die meist mit dem linken Nervus vagus verknüpft wird. Der Stimulator gibt im Regelfall alle fünf Minuten für jeweils 30 Sekunden hochfrequente Impulse (20 bis 30 Hertz) an den Nerv ab. Die Wirkung entfaltet sich erst im Verlauf von Monaten. Mögliche Nebenwirkungen bestehen neben den operationsassoziierten Komplikationen in Heiserkeit, Husten, Dyspnoe und Kribbelparästhesien im Halsbereich. Bei etwa jedem dritten Patienten verringert sich die Anfallshäufigkeit um etwa die Hälfte. Die initial erheblichen Kosten amortisieren sich innerhalb von zwei bis drei Jahren vor allem durch Reduktion von Klinikaufenthalten (37).

2.2.6.4. Epilepsiechirurgie

Bei ungefähr jedem dritten Epilepsiepatienten besteht eine medikamentöse Therapieresistenz. Trotz optimierter Pharmakotherapie treten hier wiederholt epileptische Anfälle auf (38).

Die neurochirurgischen operativen Eingriffe haben folgende Ziele:

- Verbesserung der Anfallskontrolle (idealerweise Anfallsfreiheit)
- Minimierung von Nebenwirkungen und Verbesserung der Lebensqualität

Wiebe et al. beschreiben in ihrer Untersuchung beispielsweise eine statistisch signifikante Überlegenheit der chirurgischen Therapie im Vergleich zur fortgesetzten medikamentösen Therapie (39).

Zunächst wird im Rahmen der präoperativen Epilepsiediagnostik die exakte Lokalisation und Ausdehnung des epileptogenen Fokus bestimmt und essenzielle Hirnregionen wie die Zentren für Sprache, Motorik und Gedächtnis exakt lokalisiert. Dies erfolgt in zwei Phasen: 1. Nicht-invasive Abklärung wie das Video-EEG-Monitoring zur Dokumentation der klinischen Anfallssymptomatik, hochauflösende cMRT zum Nachweis einer strukturellen Läsion, neuropsychologische Testung (für prognostische Aussagen über eventuelle postoperative neuropsychologische Beeinträchtigungen) und bei widersprüchlichen oder inkonvulsiven Befunden erfolgt 2. eine invasive Abklärung (intrakranielle Implantation von Elektroden zur Lokalisierung des epileptogenen Fokus und durch elektrische Stimulation auch die Lokalisation essenzieller Hirnregionen).

Im Rahmen der operativen Verfahren werden potenziell kurative resektive Verfahren (z.B. temporale Resektion, umschriebene kortikale Resektion, große multilobäre Resektion, funktionelle Hemisphärektomie) von palliativ diskonnektiven Verfahren (multiple subpiale Transsektion, Korpuskallosotomie) unterschieden.

Im Rahmen einer Metanalyse über fünf Jahre zeigen bei erwachsenen Epilepsiepatienten 66 % nach Temporallappenresektion eine Anfallsfreiheit, 46 % nach okzipitalen oder parietalen Resektionen und 27 % nach frontaler Resektion (40).

2.2.7. Prognose

Die Prognose der Epilepsie ist von verschiedenen Faktoren abhängig, wie zum Beispiel dem Manifestationsalter, der Anfallsart oder begleitenden Erkrankungen.

Insgesamt erreichen 60-80 % aller Epilepsiepatienten eine dauerhafte Anfallsfreiheit. Kinder mit Erkrankungsalter zwischen dem ersten bis zehnten Lebensjahr haben die größten Chancen, anfallsfrei zu werden. Idiopathische und kryptogene Epilepsien haben ebenfalls eine bessere Prognose als symptomatische Epilepsien. Schlechtere Remissionsraten finden sich bei begleitenden neurologischen Erkrankungen, geistiger Behinderung und bzw. oder bei anhaltenden EEG-Veränderungen. Wenn es zu einem raschen Ansprechen auf die eingeleitete Therapie kommt, ist dies mit einer positiven Prognose einhergehend.

An Epilepsie erkrankte Patienten haben ein zwei- bis dreifach erhöhtes relatives Sterberisiko im Vergleich zur Normalbevölkerung. Mögliche Ursachen an einer Epilepsie zu versterben, sind direkte Folgen eines Status epilepticus, Unfälle im Rahmen des Anfalls wie Sturz oder Ertrinken, Suizid, plötzlicher unerwarteter Tod bei Epilepsie oder die Grunderkrankung, durch die eine Epilepsie ausgelöst wurde. Am stärksten erhöht ist die Mortalität bei symptomatischen Anfällen mit neurologischem Defizit seit Geburt und am niedrigsten bei idiopathischer Epilepsie (6, S. 263-293).

Im Rahmen von kindlichen SÄ ist das Auftreten von Epilepsien eine ernstzunehmende Komplikation. Die in der Literatur angegebene Prävalenz unterscheidet sich nach SA-Form und ist sehr unterschiedlich angegeben. Im Rahmen von ischämischen Insulten treten Epilepsien in 15-20 % der Fälle auf, während bei hämorrhagischen SÄ von fünf bis zehn Prozent ausgegangen wird. Epileptische Anfälle werden hingegen bei Ischämien bei bis zu jedem zweiten Patienten im Rahmen der ersten vierzehn Tage nach dem Akutereignis beobachtet.

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Epilepsie sind kortikale Läsionen und die Persistenz von epileptischen Anfällen über die ersten zwei Wochen nach dem initialen SA-Ereignis hinaus (17, S. 344-350).

2.3. Forschungsfragen und Hypothesen

Folgende Forschungsfragen und Hypothesen wurden im Verlauf dieser Untersuchung überprüft und statistisch bewertet:

- Gibt es Unterschiede im neurologischen Outcome abhängig von der SA-Genese (Ischämie, Blutung, SVT, SAB)?

Hypothese 1: schlechteres neurologisches Outcome bei ischämischem SA.

- Sind Risikofaktoren zu identifizieren, die mit einem schlechteren neurologischen Outcome vergesellschaftet sind (Geschlecht, Alter, Epilepsie, betroffenes Stromgebiet)?

Hypothese 2: SA im vorderen Stromgebiet ist mit einem schlechteren neurologischen Outcome vergesellschaftet; männliche Patienten mit kindlichem SA weisen ein schlechteres neurologisches Outcome auf.

- Gibt es eine zeitliche Begrenzung der Epilepsiemanifestation post insultem und sind Risikofaktoren für die Entstehung einer Epilepsie erkennbar?

Hypothese 3: nach einem zeitlichen Abstand von zehn Jahren entstehen keine weiteren Epilepsien nach kindlichem SA.

- Liegt eine Anfallsfreiheit im weiteren Verlauf vor allem bei jüngeren Epilepsiepatienten bis zum zehnten Lebensjahr vor?

Hypothese 4: maximal neunjährige Patienten mit einem kindlichen SA und symptomatischer Epilepsie zeigen häufiger eine Anfallsfreiheit von mindestens fünf Jahren.

- Ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Epilepsiepatienten wesentlich schlechter?

Hypothese 5: es gibt keine Unterschiede bezüglich der hrQoL bei SA-Patienten mit oder ohne Epilepsie.

- Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Auftreten von symptomatischen Epilepsien und deren Anfallsaktivität?

Hypothese 6: Patienten mit einem Frühanfall weisen eine höhere Anfallsaktivität auf.

- Manifestiert sich bei Patienten mit hämorrhagischem SA häufiger eine Epilepsie und steigt die Anfallsaktivität in Abhängigkeit von Komplikationen während des SA-Ereignisses?

Hypothese 7: die Wahrscheinlichkeit einer Epilepsiemanifestation ist bei ICB größer und die Anfallsaktivität steigt mit Komplikationen im Rahmen des SA-Ereignisses.

- Weisen Patienten mit einem SA-Rezidiv ein schlechteres neurologisches Outcome auf und haben diese Patienten häufiger im Verlauf eine Epilepsie mit hohem Aktivitätsgrad?

Hypothese 8: SA-Rezidive sind die Ursache für ein schlechteres neurologisches Outcome und diese Patienten entwickeln häufiger im weiteren Verlauf eine Epilepsie mit einer höheren Anfallsaktivität.

- Entwickeln Patienten mit einer persistierenden Sprachstörung häufiger im weiteren Verlauf eine Epilepsie post insultem?

Hypothese 9: Patienten mit persistierender Sprachstörung entwickeln häufiger eine Epilepsie mit erhöhter Anfallsaktivität.

- Entwickeln Patienten mit einer Tetraparese oder Hemiparese häufiger eine (aktive) Epilepsie?

Hypothese 10: Patienten mit einer Hemi- oder Tetraparese entwickeln signifikant häufiger eine Epilepsie mit einem höheren Aktivitätsgrad.

2.4. Methodenteil

2.4.1. Stichprobenbeschreibung

Die Datenerhebung im Rahmen einer retrospektiven Nachuntersuchung nach hämorrhagischem oder ischämischem kindlichen SA erfolgte mittels Aktenstudium und anhand von Telefoninterviews mithilfe eines eigens hierfür entwickelten Fragebogens (siehe Anhang) und des revidierten, sowie validierten KINDL-R Fragebogens zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein positives Votum der Ethikkommission LMU München zu dieser Studie lag vor.

2.4.1.1. Patientenkollektiv 2004

Das ursprüngliche Patientenkollektiv setzte sich im Jahre 2004 zusammen aus insgesamt 98 Patienten die von 1986 bis 2003 in der Schönklinik Vogtareuth nach kindlichem SA behandelt wurden. Überwiegend stellten sich diese Patienten zur Frührehabilitation vor (79 %), aber auch zur Einstellung oder konsiliarischen Begutachtung bei Epilepsie nach kindlichem SA. Das Patientenalter lag durchschnittlich bei $M = 7.58$ Jahre ($SD =$ sechs Wochen bis 17.42 Jahre). 52 der 98 Patienten waren männlichen und 46 weiblichen Geschlechts (53.1 % vs. 46.9 %). Ausgeschlossen von der Untersuchung wurden Patienten mit perinatalen oder traumatisch bedingten SÄ. Das initiale Follow-up betrug 18 Monate und das Durchschnittsalter bei Manifestation einer Epilepsie 5.50 Jahre (2).

2.4.1.2. Patientenkollektiv 2011

2011 wurde dieses Patientenkollektiv nachuntersucht. Von den ursprünglich 98 Patienten wurden 67 telefonisch kontaktiert. Die restlichen 31 konnten nicht erreicht werden. Zwölf der 67 Patienten verweigerten die Mitarbeit an dieser Studie aus unterschiedlichen Gründen. Sechs Patienten waren bereits zum Untersuchungszeitpunkt verstorben und 49 Patienten erklärten sich bereit an der Studie teilzunehmen. Von diesen 49 Patienten hatten 32 einen ischämischen SA (17 Jungen und 15 Mädchen) im Vergleich zu 17 Patienten mit hämorrhagischem SA (14 Jungen versus drei Mädchen). Das Durchschnittsalter betrug $M = 22.82$ Jahre ($SD =$ acht bis 38 Jahre). 27 der 49 Patienten hatten mindestens einen epileptischen Anfall im Untersuchungszeitraum und davon entwickelte sich bei 19 Patienten eine Epilepsie, wobei zehn Patienten innerhalb der letzten fünf Jahre anfallsfrei waren und neun Patienten an einer aktiven Epilepsie litten.

2.4.2. Materialteil

Ein Anamnesefragebogen (siehe Anhang) wurde für diese retrospektive Untersuchung zur Datenerhebung nach kindlichem SA erstellt mit dem Ziel einer möglichst umfassenden Erhebung der aktuellen gesundheitlichen und sozialen Situation nach durchschnittlich 16 Jahren.

1. Anamnese: Geburtsjahr, Geschlecht, Ätiologie SA, Ätiologie Epilepsie, SA-Typ, SA-Zeitpunkt, epileptischer Anfall/Epilepsieentstehung mit zeitlichem Abstand zu SA, Anfallsform, medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie;

2. Persönliche Entwicklung: Wohnsituation, Schulausbildung, beruflicher Werdegang;
3. Outcome: aktuelles neurologisches Defizit, Mobilität, Hilfsmittel zur Alltagsbewältigung, Kognition, Sprache, modifizierter Rankin-Score (=mRS) und Barthel Index (=BI);

	Modifizierter Rankin Score
0	keine Symptome
1	keine relevante Alltagsbeeinträchtigung, Patient ist in der Lage Alltagsaktivitäten zu verrichten
2	leichte Beeinträchtigung, Versorgung ohne fremde Hilfe, aber Einschränkungen im Alltag
3	mittelschwere Beeinträchtigung, abhängig von Hilfe im Alltag, aber Gehen ohne fremde Hilfe
4	höhergradige Beeinträchtigung, abhängig von Hilfe bei Körperpflege, kann nicht selbstständig Gehen
5	schwere Beeinträchtigung, bettlägerig, inkontinent, benötigt ständig pflegerische Hilfe
6	Tod

Tabelle 3: modifizierter Rankin-Score (nach 44)

Der mRS und BI wurden jeweils für die Outcome-Erhebung ausgewählt, da bereits in einigen Arztbriefen der Patienten diese angegeben waren und somit ein direkter Vergleich mit den aktuell erhobenen Werten zusätzlich möglich war. Außerdem war anhand der in den Arztbriefen erhobenen Daten die Erhebung dieser Scores auch nachträglich möglich. Da dies für andere stroke-spezifische Fragebögen nicht zutrifft, wurde auf deren Anwendung in dieser Studie verzichtet.

Der mRS beschreibt das Ausmaß der motorischen Behinderung nach einem kindlichen SA. Die Skala von null bis sechs ist dem Bereich von vollständiger Gesundheit bis Tod zugeordnet. Die Patienten werden bezüglich der Score-Ergebnisse in drei Gruppen unterteilt:

- 1-2 = motorische Unabhängigkeit
- 2-3 = motorische Abhängigkeit bei erhaltener Gehfähigkeit

- 4-5 = motorische Abhängigkeit ohne Gehfähigkeit

Bei einem Ergebnis von vier wird von einem schweren und bei fünf von einem invalidisierenden SA gesprochen. Allerdings ist der mRS nicht für die Anwendung bei Kindern validiert, weswegen seine Ergebnisse mit diesem Hintergrundwissen interpretiert werden sollten. Es gibt aber bereits einige Untersuchungen auch bei Kindern, bei denen der mRS zur Anwendung gekommen ist (90,91,93).

Der BI prüft Alltagsfunktionen, wobei insgesamt maximal 100 Punkte in den Kategorien Nahrungsaufnahme, Transfer in das oder aus dem Bett, Mobilität auf der Ebene, Treppensteigen, An- und Entkleiden, sowie Blasen- und Darmkontrolle erreicht werden können. Für die Untersuchung wurde die überarbeitete Form des Hamburger Einstufungsmanuals zum BI verwendet, da in dieser aktualisierten Form auch neuere Hilfsmittel wie beispielsweise eine Magensonde oder eine perkutane endoskopische Gastrostomie-Sonde (=PEG-Sonde) miteingebunden sind. (69)

Die Patienten wurden analog zum mRS auch hier in drei Untergruppen eingeteilt:

- 95-100 = vollständige funktionelle Unabhängigkeit
- 65-90 = abhängig von funktioneller Hilfestellung
- 0-60 = Abhängigkeit bei der Bewältigung von Alltagsfunktionen

Sowohl für den BI wie auch den mRS sind diese Zusammenführungen der Score-Ergebnisse in drei Untergruppen notwendig um bei sehr geringen Patientenzahlen statistische Berechnungen überhaupt zu ermöglichen.

2.4.3. KINDL-R Fragebogen

Zur Erfassung der gesundheitsspezifischen Lebensqualität (hrQoL) wurden die entsprechenden Daten mit dem validierten und revidierten KINDL-R Fragebogen (41) erhoben. Dieser Fragebogen besteht aus 24 Items, die insgesamt sechs Dimensionen zugeordnet werden können: körperliches Wohlbefinden, psychisches Wohlbefinden, Selbstwert, Familie, Freunde und Schule/Arbeit (Reliabilitäten für Selbstbeurteilung Cronbachs α = .63 - .76, insgesamt .84 und für Fremdbeurteilung Cronbachs α = .62 - .81, insgesamt .89).

Dieser Fragebogen zur Erhebung der hrQoL liegt für unterschiedliche Altersstufen vor, und es gibt sowohl die Möglichkeit einer Selbst - wie auch einer Fremdbeurteilung (durch Eltern oder Betreuer) anhand von zwei unterschiedlichen Fragebogenversionen. Außerdem kann dieser Fragebogen sowohl für Patienten, wie auch für gesunde gleichaltrige Kinder verwendet werden.

Folgende Versionen liegen für die unterschiedlichen Altersgruppen vor:

- die Kinderversion Kiddy-KINDL-R zur Selbstbefragung von drei bis sechs Jahren und auch für diese Altersgruppe eine Elternversion zur Fremdbefragung
- die Kinderversion Kid-KINDL-R zur Selbstbefragung von sieben bis dreizehn Jahren
- die Jugendversion Kiddo-KINDL-R zur Selbstbefragung für vierzehn bis siebzehn Jahre
- die Elternversion Kid & Kiddo-KINDL-R zur Fremdbefragung von sieben bis siebzehn Jahren

Für die Untersuchung wurden die Versionen Kid & Kiddo-KINDL-R zur Fremd- und die Kiddo-KINDL-R zur Selbstbeurteilung verwendet (Internet 12). Auf die Anwendung beider Versionen bei jedem Patienten wurde verzichtet, da bei neunzehn Patienten eine Selbstbefragung wegen erheblicher kognitiver Defizite nicht durchführbar war. Für die Patienten, die bereits aus der Schule ausgetreten waren und im Berufsleben stehen wurde die Dimension Schule auf die Arbeit bezogen.

Beide Fragebögen bestanden aus sechs verschiedenen Dimensionen zur hrQoL und jede Dimension bestand aus vier Fragen bezogen auf die Teilbereiche der Lebensqualität, die durch eine fünfstufige Likert-Skala angegeben wurden (nie, selten, manchmal, oft, immer).

Die erhobenen Messwerte wurden anschließend mittels SPSS Version 19 in eine Skala von null bis 100 zur besseren Übersichtlichkeit und Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der KIGGS-Studie transformiert und ein Gesamtwert für die Lebensqualität errechnet (42). Die entsprechende Auswertung und Transformation der Ergebnisse erfolgte nach den Vorgaben des KINDL-Manuals (41).

2.4.4. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgt mithilfe der Software SPSS Version 19. Neben deskriptiven Auswertungen kamen auch inferenzstatistische Analysen zum Einsatz (T-Test für Mittelwertgleichheit, χ^2 -Test, bzw. exakte Test nach Fisher). Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ gewählt.

Bei teilweise sehr kleinen Subgruppen wurde lediglich deskriptiv das Ergebnis beschrieben, da statistische Berechnungen bei sehr kleinen Stichprobengrößen an ihre Grenzen gelangen. Auch eine Normalverteilung wäre erst ab einer Stichprobengröße von mindestens 25 Patienten gegeben, weswegen bei kleineren Stichprobengrößen die Normalverteilung nicht angegeben wurde.

Die folgenden dargestellten Ergebnisse sind entweder deskriptiver Natur oder beziehen sich auf in unabhängigen Untergruppen durchgeführte separate hypothesenprüfende Verfahren (in der Regel T-Test). Aufgrund der wechselnden betrachteten unabhängigen und abhängigen Variablen war die Integration dieser in ein multiples hypothesenprüfendes Testverfahren, insbesondere in Anbetracht der Stichprobengröße, nicht möglich. Auf die Möglichkeit bzw. Notwendigkeit der Kontrolle einer durch multiples Testen hervorgerufenen alpha-Fehler Kumulierung wird im Folgenden kurz Stellung genommen.

Allgemein bedingt der Versuch der Verminderung der Wahrscheinlichkeit eines Fehlers 1. Art immer eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit des Fehlers 2. Art. Eine gleichzeitige Minimierung der Wahrscheinlichkeiten für beide Fehler ist in der Regel nicht möglich. Eine Falschentscheidung zu Gunsten der Alternativhypothese (1. Art) ist insbesondere dann schwerwiegend, wenn daraus Therapien abgeleitet werden. In der vorliegenden Dissertation ist dies nicht der Fall. Hinzu kommt, dass die überwiegende Anzahl der durchgeführten Hypothesentests Wahrscheinlichkeiten zeigen, die deutlich unter dem gewählten Signifikanzniveau von fünf % liegen. Es ist davon auszugehen, dass die Entscheidungen zur Ablehnung der Nullhypothese auch einer (konservativen) Anpassung des Signifikanzniveaus nach unten, im Sinne einer alpha-Fehler Minimierung, standhalten können. Die untersuchten Untergruppen und Hypothesen sind zudem voneinander abhängig, so dass etwaige false discovery rates nicht durch das Zusammenfassen in übergeordnete Fragestellungen erhöht werden. Von einer Korrektur für multiples Testen wurde aus diesen Gründen abgesehen.

3. Ergebnisse

3.1. Übersicht Patientenkollektiv 2011

Siehe 2.4.1.2.

Das durchschnittliche Follow-up betrug 15.98 Jahre (in der Untergruppe Ischämie 13.48 und Blutung 19.18 Jahre).

3.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Das durchschnittliche Patientenalter Ende 2011 nach Fertigstellung der Interviewphase betrug $MW = 22.82$ Jahre ($SD = 8$ bis 38 Jahre), in der Untergruppe Ischämie 21.03 Jahre und bei Blutung 26.18 Jahre.

Schlaganfallform	männlich	weiblich	gesamt
gesamt	6,51 (31)	7,80 (18)	6,92 (49)
Ischämie	6,54 (17)	7,31 (15)	6,90 (32)
Blutung	6,49 (14)	10,28 (3)	7,16 (17)

Tabelle 4: Alters- und Geschlechtsverteilung bezogen auf SA-Form, Patientenzahl (n) in der aktuellen Untersuchungsgruppe von 49 Patienten.

Die Altersverteilung bei den Patienten mit epileptischem Anfall und Epilepsie stellte sich folgendermaßen dar:

- Durchschnittsalter bei epileptischen Anfällen und Epilepsie $MW = 6.30$ ($SD = 0.1$ bis 17.4 Jahre)
- Durchschnittsalter bei Epilepsie $MW = 5.72$ ($SD = 0.1$ bis 17.3 Jahre)

Es zeigte sich sowohl in der Subgruppe epileptischer Anfall und Epilepsie, wie auch bei Epilepsie abhängig von der SA-Form, ein Unterschied der Altersverteilung. Bei Ischämie fand sich in der Subgruppe epileptische Anfälle ein Durchschnittsalter von $MW = 5.93$ und bei Epilepsie von $MW = 7.09$, während bei Blutung in der Subgruppe epileptische Anfälle sich ein Durchschnittsalter von $MW = 5.31$ und bei Epilepsie von $MW =$

6.93 fand. Aufgrund der geringen Stichprobengröße fanden sich allerdings keine signifikanten Zusammenhänge.

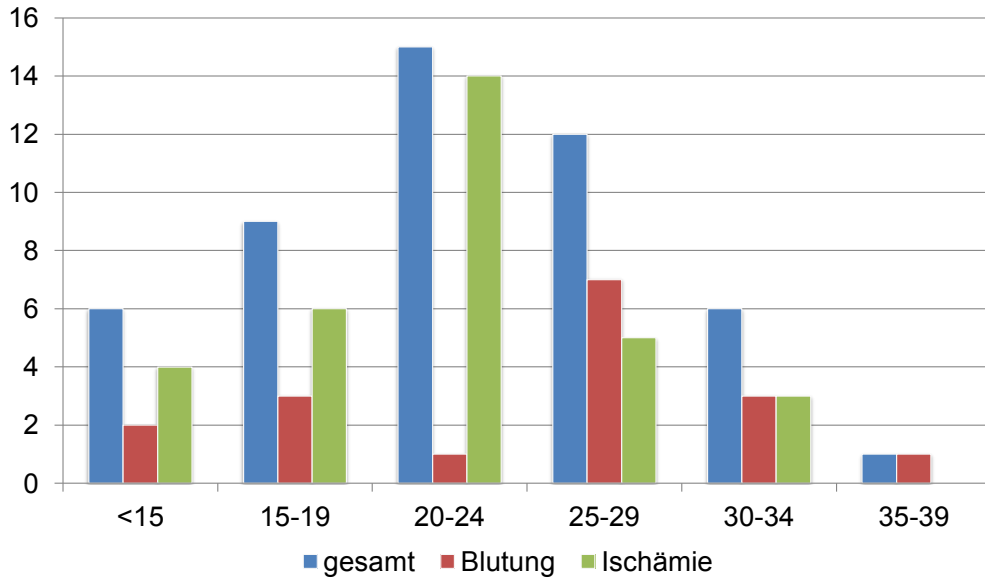


Abbildung 1: Altersverteilung Gesamtkollektiv und bezogen auf die SA-Form im Untersuchungsjahr 2011 (ischämisch inklusive SVT versus hämorrhagisch)

3.1.2. Schlaganfallformen

In der Nachuntersuchung von 49 der ursprünglich 98 Patienten fand sich folgende Verteilung:

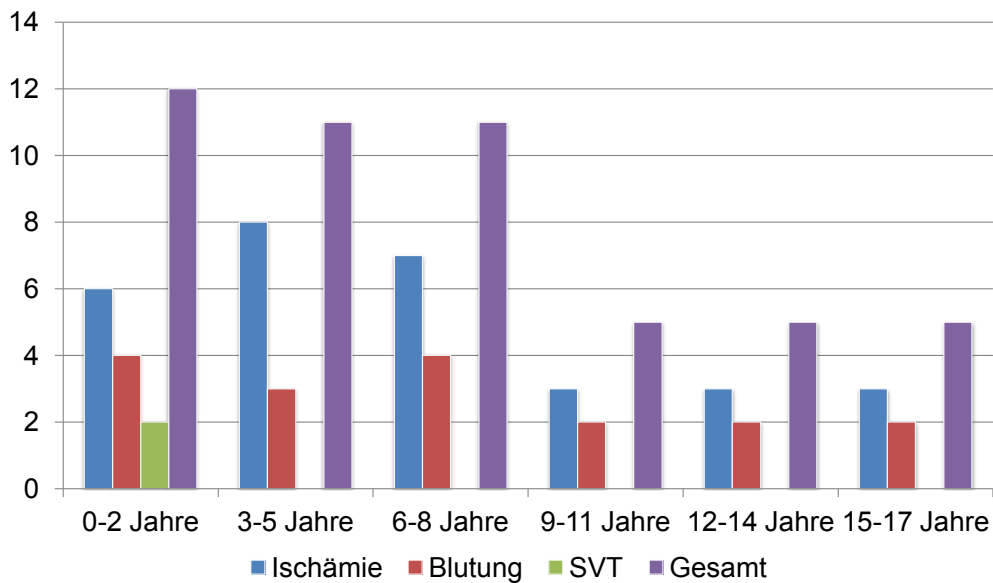
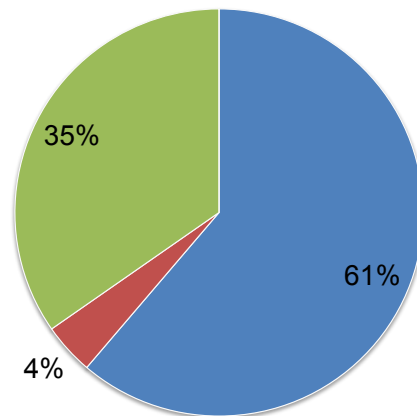


Abbildung 2: Altersverteilung in Abhängigkeit von SA-Form



■ Ischämie ■ Sinusvenenthrombose ■ Blutung

Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung intrakranielle Blutung und zerebrale Ischämie (inklusive Sinusvenenthrombosen).

3.1.3. Ätiologie

3.1.3.1. Ätiologie insgesamt

Die folgende Einteilung erfolgte in neun verschiedene Untergruppen. Am häufigsten fanden sich ursächlich Angiodysplasien gefolgt von unbekannter Genese.

Ätiologie-subgruppen	Gesamt	Ischämie	ICB	Kombination	SVT
Angiodysplasie	15	1	12	2	0
Infektion	8	6	1	0	1
Kardiologie	5	5	0	0	0
Stoffwechsel	5	5	0	0	0
Vaskulitis	1	1	0	0	0

Tumor	3	3	0	0	0
Thrombophilie	5	5	0	0	0
Sonstige	2	2	0	0	0
Keine	12	7	4	0	1

Tabelle 5: Einteilung Ätiologie in neun Untergruppen mit zusätzlicher Unterteilung in SA-Form (Sonstige = Moyamoya-Syndrom und Ehlers Danlos Syndrom Typ IV)

Insgesamt zeigte sich ein deutlicher Unterschied der beiden SA-Formen. In der Gruppe Ischämie war jede ätiologische Subgruppe vertreten ohne sichtbare Dominanz einer Ätiologie, während in der Gruppe Blutung fast ausschließlich Angiodysplasien ursächlich gefunden wurden.

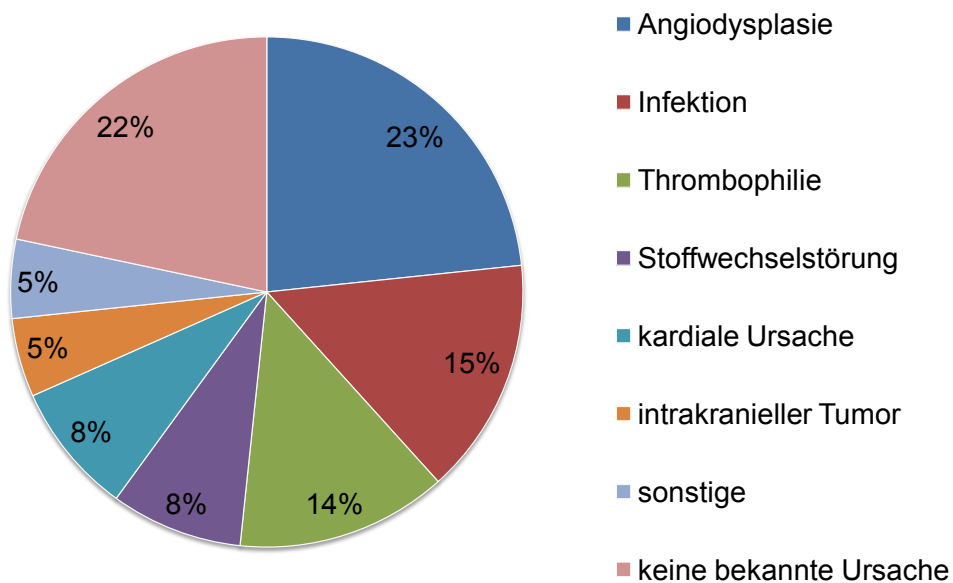


Abbildung 4: SA-Ursache im Gesamtkollektiv der untersuchten Patienten

Ursächlich angenommene Ätiologie	Mögliche oder sichere Kofaktoren, die ein SA-ereignis begünstigen
Fieberhafter Infekt unklarer Genese	Thrombophilie bei MTHFR-Defekt
Hypercholesterinämie	Dermoidzyste
Mitral- und Trikuspidalklappenprolaps	Ehler-Danlos-Syndrom Typ IV
Moya-Moya-Syndrom	Hypoplasie der A. cerebri media links
Floride Endokarditis (Staph. aureus)	Fallotsche Tetralogie
Antiphospholipidsyndrom	Hypercholesterinämie
AV-Angiom	v. WJS Typ 2a u. Faktor V Leiden Mutation
Windpocken (vier Wochen vor SA)	Transitorischer Protein C Mangel
Endokarditis lenta	arteriovenöse Malformation

Tabelle 6: Patienten mit mindestens zwei ursächlichen Faktoren, an erster Stelle steht hierbei immer die ursächlich angesehene Erkrankung und daneben mögliche oder sichere ätiologische Kofaktoren, die das SA-Ereignis begünstigten (v. WJS = von Willebrand-Jürgens-Syndrom)

3.1.3.2. Ätiologie ischämischer Insult

Ursächlich bei ischämischen SÄ im Kindesalter zeigte sich im Rahmen dieser Untersuchung ein auffällig buntes Bild (siehe Tabelle 5). Bei insgesamt sieben Patienten konnte allerdings trotz intensiver Bemühungen keine ursächliche Erkrankung gefunden werden.

3.1.3.3. Ätiologie hämorrhagischer Insult

Bei jedem vierten Patienten (4/17) fanden sich keine Ursachen für den SA und bei insgesamt zwölf Patienten fanden sich ursächlich Angiodysplasien (12/17).

3.1.3.4. Ätiologie Sinusvenenthrombose

Hier zeigte sich bei einem Patienten im Vorfeld eine Rotavireninfektion mit erheblicher Exsikkose im Krankheitsverlauf, während bei dem zweiten Patienten keine Ursache gefunden werden konnte.

3.1.4. Entstehung Epilepsie/epileptischer Anfälle

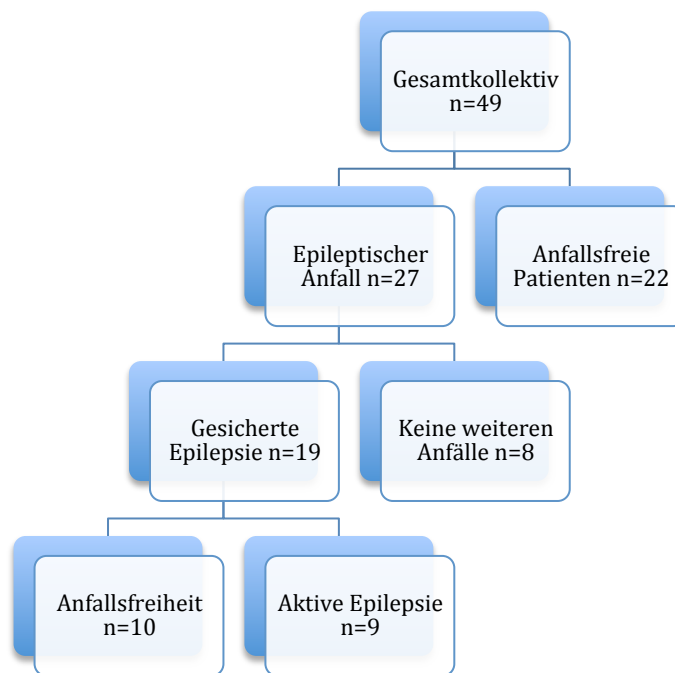


Abbildung 5 Epileptische Anfälle/Epilepsie

Bei 27 von 49 Patienten (55.1 %) trat mindestens ein epileptischer Anfall auf. Bei 19 der 27 Patienten (70.4 %) entwickelte sich im weiteren Verlauf eine Epilepsie.

Bei neun der 19 Patienten besteht seit mindestens fünf Jahren eine Anfallsfreiheit (9/19).

Eine aktive Epilepsie, also definitionsgemäß mindestens ein epileptischer Anfall innerhalb der letzten fünf Jahre, fand sich bei insgesamt zehn der 19 Epilepsiepatienten (10/19).

Der Anteil anfallsfreier Patienten war in der Gruppe Ischämie (6/10) größer als in der Gruppe Blutung (3/8) (vgl. Abbildung 6).

Bei zwei der insgesamt 19 Epilepsiepatienten (beide Patienten mit einem ursprünglich ischämischen Insult) kam es zu einem Insultrezidiv. Bei dem ersten Patienten fand sich ätiologisch ein MELAS-Syndrom und es kam im Rahmen dieser Grunderkrankung zwei Jahre nach dem initialen SA-Ereignis zu einer erneuten „stroke like episode“ links occipital. Bei dem anderen Patienten wurde der territoriale Mediainfarkt mit unfractioniertem Heparin behandelt, wodurch im weiteren Behandlungsverlauf nach wenigen Tagen eine SAB und ein chronisches Subduralhämatom auftraten.

Beide Patienten mit SA-Rezidiv zeigten eine schlecht einzustellende Epilepsie mit hoher Anfallsfrequenz und mangelndem Ansprechen auf orale Antiepileptika, trotz individueller Ausdosierung und wiederholtem Präparatewechsel, sowie Mehrfachkombinationen.

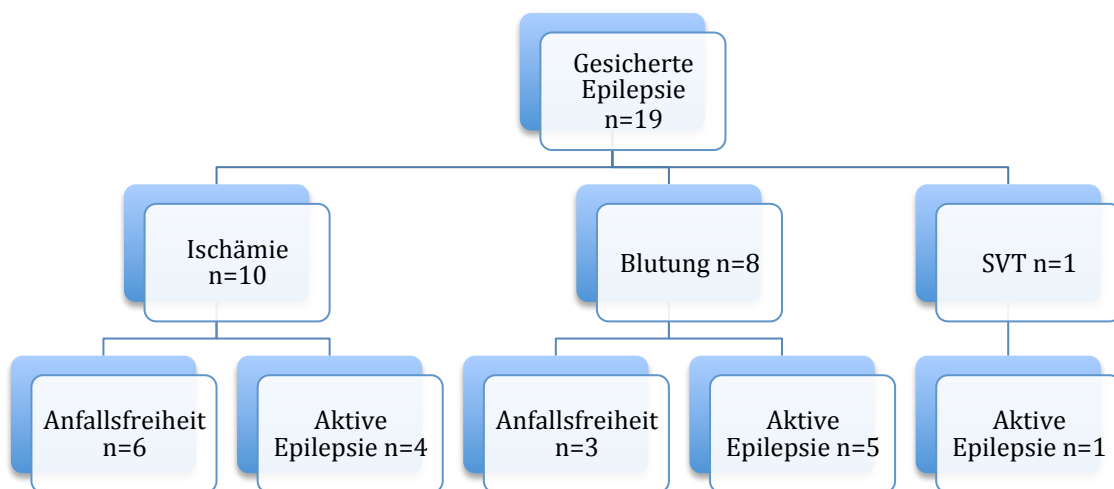


Abbildung 6: Epilepsie-Aktivitätsgrad in Abhängigkeit der SA-Genese

3.1.4.1. Frühanfall versus Späthanfall

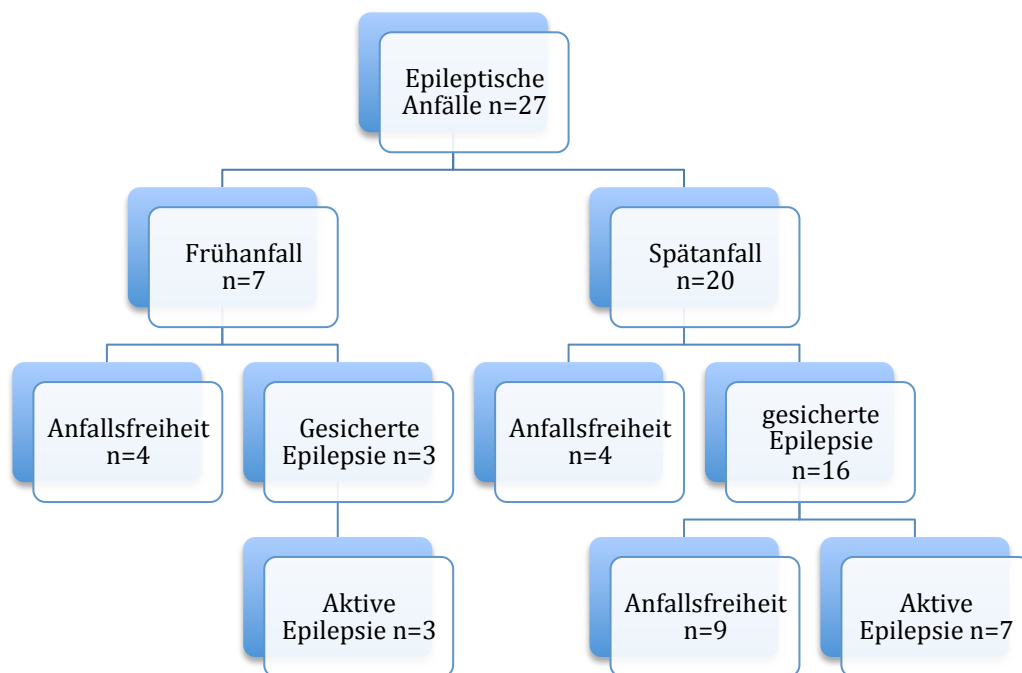


Abbildung 7: Früh- versus Späthanfälle

Das Auftreten der epileptischen Anfälle wurde in der ursprünglichen Untersuchung 2004 nach dem zeitlichen Zusammenhang mit dem SA-Ereignis eingeteilt in Früh- und Späthanfälle. Trat innerhalb der ersten zwei Tage ein epileptischer Anfall auf, zählte dieser Patient zur Gruppe der Frühanfälle. Ab dem dritten Tag wurde von Späthanfällen gesprochen. 2004 fanden sich bei den 98 Patienten in 25.5 % der Fälle Epilepsien, denen in 60 % Frühanfälle und lediglich in 28 % Späthanfälle vorausgingen. (2)

2011 zeigten insgesamt sieben Patienten Frühanfälle im Vergleich zu 20 Späthanfällen. Es fanden sich Frühanfälle besonders häufig (6/7 der Frühanfälle) bei maximal neun-jährigen Patienten. Lediglich ein Patient war fünfzehn Jahre alt. Als Besonderheit ist bei dieser Patientin ein fragliches MELAS-Syndrom nie gänzlich ausgeschlossen worden (Restwahrscheinlichkeit von 10 %).

Aus der Gruppe der sieben Patienten mit Frühanfällen entwickelten lediglich drei Patienten eine Epilepsie (3/7). Alle drei Patienten hatten allerdings mindestens einen epileptischen Anfall in den letzten fünf Jahren, waren definitionsgemäß also nicht anfallsfrei. Ätiologisch war diese Gruppe sehr heterogen:

- SVT nach Infektion durch Rotaviren

- intrakranielle Blutung unklarer Genese
- ischämischer Insult bei MELAS-Syndrom.

Zur Gruppe der Spätanfälle gehörten insgesamt achtzehn Patienten wobei elf Patienten (11/18) initial einen ischämischen und sieben Patienten (7/18) einen hämorrhagischen Insult hatten.

Insgesamt entwickelte sich aus diesen Spätanfällen bei sechzehn Patienten (16/18) eine Epilepsie. Sieben Patienten (7/16) hatten einen hämorrhagischen, acht Patienten (8/16) einen ischämischen und ein Patient (1/16) sowohl einen hämorrhagischen, wie auch einen ischämischen Insult.

In der Gruppe Ischämie waren fünf von acht Patienten (5/8) mindestens seit fünf Jahren frei von epileptischen Anfällen, während drei Patienten (3/8) weiterhin eine aktive Epilepsie zeigten. Einer dieser Patienten hatte ein SA-Rezidiv (SAB und chronisches Subduralhämatom bei Heparinisierung im Rahmen des ischämischen SA). In der Gruppe Blutung waren lediglich drei von sieben Patienten (3/7) frei von epileptischen Anfällen in den vergangenen fünf Jahren, während vier Patienten (4/7) eine aktive Epilepsie zeigten.

In der Gruppe Blutung entwickelte sich bei zwei der zehn Patienten (2/10) bereits zwei Monate vor dem eigentlichen SA-Ereignis eine symptomatische Epilepsie. Hier fanden sich als Ursache im weiteren Verlauf AV- Malformationen.

Der zeitliche Abstand zwischen einem epileptischen Anfall und dem eigentlichen SA-Ereignis variierte erheblich. Es zeigte sich eine zeitliche Differenz von einem Monat vor SA, beziehungsweise minimal drei Tage bis maximal dreizehn Jahre nach SA. Im Mittel fand sich eine zeitliche Differenz von vier Jahren. Bei drei Patienten fand sich allerdings ein deutlich längerer Zeitraum nach SA bis sich eine Epilepsie manifestierte: elf, zwölf und dreizehn Jahre später. Einheitliche Risikofaktoren, Anfallstypen, Altersgruppen oder SA-Ursachen fanden sich nicht. Aber alle drei Patienten waren männlichen Geschlechts.

3.1.4.2. Korrelation Lokalisation/Epilepsie

Es wurden zunächst folgende Gefäßregionen unterschieden:

1.) arterielles Stromgebiet: hier wurde eine Unterteilung in folgende Subgruppen durchgeführt:

- vorderes Stromgebiet = Karotis-Stromgebiet (Arteria carotis interna, Arteria meningea media, Arteria cerebri anterior, Arteria cerebri media mit Arteria choroidea media und den distalen Ausläufern der Arteriae lenticulostriatae)
- hinteres Stromgebiet = vertebrobasiläres Stromgebiet (Arteria vertebralis, Arteria basilaris, Arteriae cerebelli, Arteria cerebri posterior).

Bei insgesamt drei Patienten waren sowohl das Karotis- wie auch das vertebrobasiläre Stromgebiet betroffen (6.5 %).

2.) venöses Stromgebiet: bei zwei von 46 Patienten fand sich eine Sinusvenenthrombose (4.4 %).

Zunächst erfolgte eine Unterscheidung der betroffenen Gefäßregionen in das vordere Karotisstromgebiet und das hintere vertebrobasiläre Stromgebiet. In 65.2 % der Fälle zeigte sich eine isolierte Beteiligung des vorderen, in 23.9 % der Fälle eine isolierte Beteiligung des hinteren Stromgebiets und in 6.5 % der Fälle waren beide Stromgebiete betroffen. Der venöse Abfluss war bei 4.4 % der Patienten beteiligt.

Es lagen leider nur von 46 der insgesamt 49 Patienten Daten bezüglich der Lokalisation des SA vor.

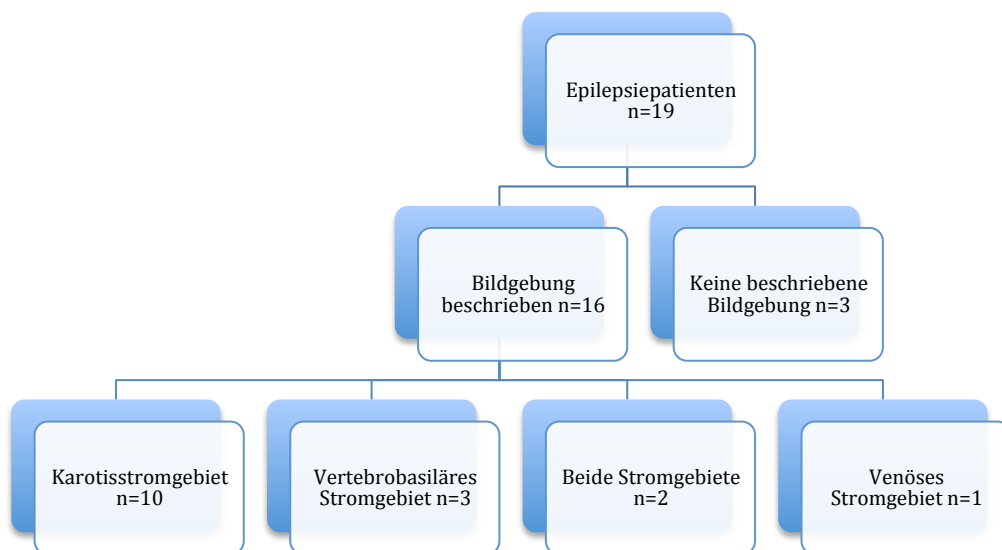


Abbildung 8: Übersicht SA-Lokalisation/Epilepsie

Bei 16 der 19 Patienten mit Epilepsie wurden in Arztbriefen die Ergebnisse beschrieben. Es fand sich bei 10/16 eine ursächliche Beteiligung des vorderen Karotisstromgebietes, während bei 3/16 das hintere vertebrobasiläre Stromgebiet betroffen war und bei 2/16 der Patienten beide Stromgebiete beteiligt waren. Bei drei Patienten war eine Einteilung nach diesen Gesichtspunkten wegen fehlender bildgebender Daten nicht möglich.

Alle drei Patienten mit der Komplikation Ventrikeleinbruch im Rahmen eines hämorrhagischen Insultes entwickelten im Verlauf eine Epilepsie mit einem zeitlichen Abstand von maximal sieben Monaten. Die Epilepsie wurde bei allen drei Patienten mit einer Kombinationstherapie von mindestens zwei Medikamenten behandelt und lediglich bei einem Patienten ist eine Anfallsfreiheit seit mindestens fünf Jahren erreicht worden. Bei diesem Patienten erfolgte neun Jahre vor dieser Untersuchung bereits die operative Resektion eines Hämosiderinsaumes (mit hohem epileptogenen Potenzial). Präoperativ war noch eine medikamentöse Tripeltherapie notwendig. Mittlerweile ist diese Therapie auf eine Zweifachtherapie reduziert worden und der Patient frei von Anfällen.

Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang bezüglich der Entstehung einer Epilepsie und der betroffenen Seite bei SA sowie dem betroffenen Stromgebiet.

Allerdings fand sich bei Epilepsiepatienten mit einem linksseitigen SA signifikant häufiger eine Anfallsfreiheit von mindestens fünf Jahren im Vergleich zu Epilepsiepatienten mit rechtsseitigem SA ($p < 0.05$, $T = -0.323$, $KI = [-0.954 ; 0.704]$, $\chi^2 = 17.52$). Außerdem zeigte sich bei Beteiligung des Temporallappens im Rahmen des SA-Ereignisses signifikant häufiger eine Anfallsfreiheit von mindestens fünf Jahren ($p < 0.05$, $T = 2.602$, $KI = [0.088 ; 1.055]$, $\chi^2 = 0.391$).

Barthel Index	Vorderes SG	Hinteres SG	Beide SG	Venöses SG
95-100	16 (isch. 12; häm. 4)	3 (isch. 2; häm. 1)	1 (isch. 1; häm. 0)	1 (isch. 1; häm. 0)
65-90	13 (isch. 8; häm. 5)	5 (isch. 2; häm. 3)	2 (isch. 2; häm. 0)	0
0-60	2 (isch. 0; häm. 2)	2 (isch. 0; häm. 2)	2 (isch. 2; häm. 0)	1 (isch. 1; häm. 0)

Tabelle 7: BI bei betroffenem Stromgebiet (= SG), in Klammern () SA-Form, isch. = ischämischer SA, häm. = hämorrhagischer SA

mRS	vorderes SG	hinteres SG	beide SG	venöses SG
0-1	17 (isch. 12, w. 4; häm. 5, w. 2)	4 (isch. 3, w. 2; häm. 1, w. 0)	1 (isch. 1, w. 0; häm. 0, w. 0)	1 (isch. 1, w. 0; häm. 0, w. 0)
2-3	11 (isch. 7, w. 4; häm. 4, w. 1)	3 (isch. 1, w. 1; häm. 2, w. 0)	0	0
4-5	2 (isch. 0, w. 0; häm. 2, w. 0)	3 (isch. 0, w. 0; häm. 3, w. 0)	2 (isch. 2, w. 2; häm. 0, w. 0)	1 (isch. 1, w. 0; häm. 0, w. 0)

Tabelle 8: mRS bei betroffenem Stromgebiet = SG, in Klammern () Schlaganfallform, isch. = ischämischer SA, häm. = hämorrhagischer SA, w = Anzahl der weiblichen Patientinnen im Vergleich zur Gesamtanzahl

3.1.4.3. Korrelation Ätiologie/Epilepsie

Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den einzelnen Ätiologie-Untergruppen und der Entwicklung einer Epilepsie.

3.1.5. Betroffene Gefäßregion

3.1.5.1. Ischämische Insulte

Insgesamt wurden die Daten von 29 der insgesamt 32 Patienten mit ischämischem SA im Kindesalter berücksichtigt.

■ Karotisstromgebiet ■ vertebrobasiläres SG
■ beide Stromgebiete ■ venöses Stromgebiet

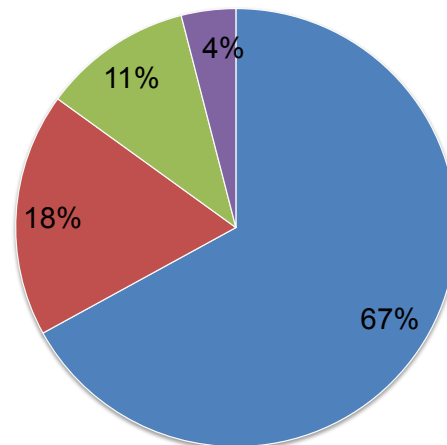


Abbildung 9: Betroffene Gefäßregion bei ischämischen SÄ

Der akute Verschluss eines arteriellen hirnversorgenden Gefäßabschnittes erfolgte im Karotis-Stromgebiet bei 19 Patienten (65.5 %), während der vertebrobasiläre Gefäßabschnitt bei fünf Patienten (17.2 %) betroffen war. Bei drei Patienten (10.4 %) waren beide Gefäßregionen betroffen und bei zwei Patienten handelte es sich um eine SVT (6.9 %) mit Verschluss im venösen Abflussbereich.

3.1.5.2. Hämorrhagische Insulte

ICB traten bei sechs der 17 Patienten (in 35.3 % der Fälle) im Bereich des vertebrobasilären Gefäßabschnittes auf. Im Karotisstromgebiet hingegen fanden sich elf der 17 Blutungen (64.7 %).

■ Karotisstromgebiet ■ vertebrobasiläres SG

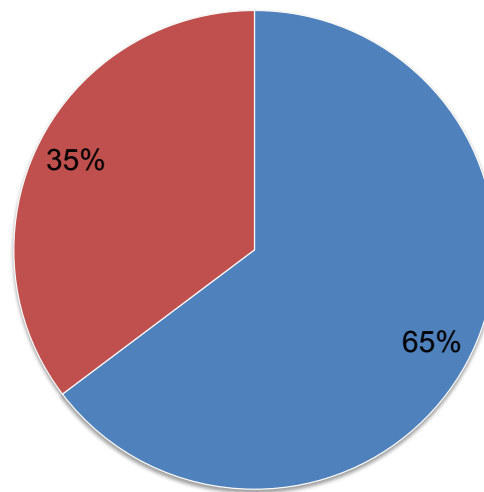


Abbildung 10: Betroffene Gefäßregion bei hämorrhagischen Schlaganfällen

3.1.5.3. Kombination Ischämie/Blutung

Hier wurden insgesamt drei Patienten mit initial ischämischen SA-Ereignis aufgenommen, die im weiteren Verlauf eine intrakranielle Blutungskomplikation entwickelt haben.

1. SVT mit Stauungsblutung = links fronto-temporales Subduralhämatom und links-parietale SAB
2. Floride Endokarditis (Staphylokokkus aureus) mit multiplen Embolien der Lunge, Haut und des Gehirns. Sekundär bei disseminierter intravasaler Gerinnung multiple kleine intrakranielle Einblutungen und eine ausgedehnte Blutung rechts frontal
3. Angeborene AV-Malformation mit Faktor V Leiden Mutation und von Willebrand-Jürgens-Syndrom Typ 2a
4. Thrombosierung einer AV-Malformation mit anschließender Stauungsblutung und Ventrikeleinbruch

3.1.5.4. Sinusvenenthrombose

Es fand sich lediglich bei zwei Patienten als Ursache des SA eine SVT (4.4 %).

Bei dem ersten Patienten war die SVT ätiologisch unklar, bei dem anderen Patienten fand sich eine Infektion mit Rotaviren wenige Wochen zuvor, sowie eine familiäre Dis-

position für SA-Ereignisse (im fortgeschrittenen Alter). Beide Patienten hatten im Rahmen der SVT einen epileptischen Frühanfall und beide Patienten waren im Vergleich zu dem Gesamtkollektiv noch sehr jung (zwei, bzw. vierzehn Monate).

Der erste Patient entwickelte im Verlauf des dritten Lebensmonates eine fokale Epilepsie mit bis zu 20 Anfällen täglich und sekundärer Generalisierung, die aktuell durch eine medikamentöse Kombinationstherapie eingestellt wurde, wodurch der Patient nur noch ein- bis zweimal jährlich einen fokalen epileptischen Anfall mit sekundärer Generalisierung zeigte. Es fanden sich bei diesem Patienten schwere kognitive Defizite, eine Amaurosis, eine Aphasie, ein BI von zehn und ein mRS von fünf. Trotz dieser schweren Defizite im neurologischen und motorischen Bereich wurde der Patient 2011 in einem Blindeninstitut aufgenommen und besucht dort seitdem im Rahmen seiner Möglichkeiten die Schule, während er weiterhin zu Hause wohnt.

Der andere Patient entwickelte keine epileptischen Anfälle mehr seit dem Akutereignis und ist nach erfolgreichem Hauptschulabschluss und abgeschlossener Berufsausbildung als Maurer im Angestelltenverhältnis tätig, während er noch bei seinen Eltern wohnt. Er klagt lediglich noch über eine leicht verminderte Feinmotorik der rechten Hand und war ansonsten beschwerdefrei. Computertomographisch fand sich im Rahmen der Akutdiagnostik mit 14 Monaten ein Subduralhämatom links fronto-temporal, eine SAB links parietal, eine frische SVT, sowie ein Stammganglieninfarkt linksseitig.

3.1.6. Neurologisches Outcome

3.1.6.1. Motorisches Outcome

Durchschnittlich fand sich ein mRS von $MW = 1.86$ ($SD =$ null bis fünf). Als motorisch unabhängig wurde die Patientengruppe definiert, die einen mRS von null = kein neurologisches Defizit oder eins = funktionell irrelevantes neurologisches Defizit erreichten. Ab einem Wert von zwei zählten die Patienten zur Gruppe motorisch abhängig.

In der Subgruppe Ischämie zeigte sich bei insgesamt 32 Patienten ein mRS von $MW = 1.66$ (17 männliche Patienten: 1.41 und fünfzehn weibliche Patientinnen: 1.93) im Vergleich zur Subgruppe Blutung mit einem durchschnittlichen mRS von $MW = 2.42$ (vierzehn männliche Patienten: 2.50 versus drei weiblichen Patientinnen: 1.00) bei insgesamt 17 Patienten.

mRS	Gesamt	Ischämie	Blutung
0	8 (m = 7, w = 1)	4 (m = 4, w = 0)	4 (m = 3, w = 1)
1	17 (m = 9, w = 8)	15 (m = 8, w = 7)	2 (m = 1, w = 1)
2	13 (m = 6, w = 7)	9 (m = 3, w = 6)	4 (m = 3, w = 1)
3	2 (m = 2, w = 0)	0	2 (m = 2, w = 0)
4	3 (m = 3, w = 0)	0	3 (m = 3, w = 0)
5	5 (m = 3, w = 2)	3 (m = 1, w = 2)	2 (m = 2, w = 0)

Tabelle 9: Motorisches Outcome nach SA-Ursache und Geschlecht (m=männlich und w=weiblich), mRS 0 bis 1 = motorische Unabhängigkeit, 4 = schwerer SA, 5 = invalidisierender SA

Signifikante Zusammenhänge:

- Patienten mit einer initialen faziale Parese entwickelten signifikant häufiger im Verlauf eine motorische Abhängigkeit ($p < 0.05$, $T = 1.525$, $KI = [-0.063; 0.457]$, $\chi^2 10.522$).
- Patienten ohne Epilepsie entwickelten signifikant häufiger eine motorische Unabhängigkeit ($p < 0,05$, $T = 3,722$, $KI = [0,214; 0,716]$, $\chi^2 2,469$).
- Epilepsiepatienten mit einer Anfallsfreiheit von mindestens fünf Jahren entwickelten signifikant häufiger eine motorische Unabhängigkeit ($p < 0.05$, $T = 2.675$, $KI = [0.141; 1.192]$, $\chi^2 0.53$).

Tendenziell zeigte sich ein Zusammenhang bezüglich ischämischen SA und der Ausbildung einer motorischen Unabhängigkeit ($p > 0.05$ n.s., $T = -1.615$, $\chi^2 4.592$).

Barthel Index	Blutung gesamt	männlich	weiblich
95 - 100	5 (100,00)	3 (100,00)	2 (100,00)
65 - 90	8 (81,88)	7 (80,71)	1 (90,00)
0 - 60	4 (37,50)	4 (37,50)	0

Tabelle 10: Barthel Index abhängig vom Geschlecht bei hämorrhagischen SA

Keine Zusammenhänge wurden gefunden bei Untersuchung der motorischen Unabhängigkeit und dem Patientenalter, Geschlecht, SA-Rezidiv, betroffenem Stromgebiet, betroffener Seite, Gesamtzahl an SA-Risikofaktoren, am Anfang bestehendem neuropsychologischen Defizit, Defektbildung in Kleinhirn/Temporallappen/Capsula interna.

3.1.6.2. Funktionelles Outcome

Der durchschnittliche Barthel Index lag bei $MW = 79.49$ ($SD =$ null bis 100). Eine Unterteilung der Patienten erfolgte hier in funktionelle Unabhängigkeit (BI 95-100), teilweise funktionelle Abhängigkeit (BI 65-90) und funktionelle Abhängigkeit (BI 0-60), um eine bessere statistische Berechnung mit höheren Patientenfallzahlen zu erreichen.

In der Subgruppe Ischämie fand sich ein durchschnittlicher Barthel Index von $MW = 83.28$ (17 männliche Patienten mit einem Durchschnittswert von $MW = 85.29$ und fünfzehn weibliche Patientinnen mit einem Durchschnittswert von $MW = 81.00$). Eine funktionelle Unabhängigkeit, also ein Barthel Index von mindestens 95 Punkten fand sich bei 17 Patienten (männlich zehn und weiblich sieben). Eine teilweise funktionelle Abhängigkeit, also ein Barthel Index von 65-90 Punkten lag bei elf Patienten vor (männlich fünf, weiblich sechs). Eine funktionelle Abhängigkeit mit einem Barthel Index von null bis 60 Punkten betraf insgesamt vier Patienten (männlich zwei, weiblich zwei).

Barthel Index	Ischämie gesamt	männlich	weiblich
95 - 100	17 (98,53)	10 (98,50)	7 (98,57)
65 - 90	11 (86,82)	5 (88,00)	6 (85,83)
0 - 60	4 (8,75)	2 (12,50)	2 (5,00)

Tabelle 11: Barthel Index bei ischämischem Schlaganfall nach Geschlecht aufgeteilt, in Klammern durchschnittlicher BI der jeweiligen Gruppe

In der Patientengruppe mit initial hämorrhagischem SA-Ereignis zeigte sich ein Durchschnittswert von $MW = 72.35$ (vierzehn männliche Patienten mit einem durchschnittlichen Barthel Index von $MW = 67.14$ und drei weibliche Patientinnen mit $MW = 96.67$). Eine funktionelle Unabhängigkeit fand sich bei lediglich 5/17 der Patienten. Eine teilweise funktionelle Abhängigkeit zeigten 8/17 der Patienten. Funktionell abhängig waren 4/17 der Patienten (alle vier Patienten männlich).

Tabelle 12: Barthel Index bei hämorrhagischem Schlaganfall nach Geschlecht aufgeteilt, in Klammern durchschnittlicher BI der jeweiligen Gruppe

Signifikante Zusammenhänge:

- Patienten mit uneingeschränkter Kognition entwickelten signifikant häufiger eine funktionelle Unabhängigkeit ($p < 0.05$, $T = 4.478$, $KI = [0.639; 1.881]$, $\chi^2 28.193$).
- Patienten mit unbeeinträchtigter Sprache entwickelten signifikant häufiger eine funktionelle Unabhängigkeit ($p < 0.05$, $T = 4.319$, $KI = [0.283; 0.777]$, $\chi^2 26.612$).
- Patienten ohne Epilepsie entwickelten signifikant häufiger eine funktionelle Unabhängigkeit ($p < 0.05$, $T = 3.608$, $KI = [0.202; 0.711]$, $\chi^2 2.469$).
- Epilepsiepatienten mit einer Anfallsfreiheit von mindestens fünf Jahren entwickelten signifikant häufiger eine funktionelle Unabhängigkeit ($p < 0.05$, $T = 2.115$, $KI = [0.002; 1.248]$, $\chi^2 0.510$).

- Patienten ohne Komplikationen im Rahmen des SA-Ereignisses entwickelten signifikant häufiger eine funktionelle Unabhängigkeit ($p < 0.05$, $T = 2.880$, $KI = [0.098; 0.552]$, $\chi^2 14.878$).
- Patienten mit einem initial ischämischen SA-Ereignis entwickelten signifikant häufiger eine funktionelle Unabhängigkeit im Vergleich zu ICB ($p < 0.05$, $T = -1.597$, $KI = [-0.491; 0.056]$, $\chi^2 4.592$).
- Bei linksseitigem SA entwickelten Patienten signifikant häufiger eine funktionelle Unabhängigkeit ($p < 0.05$, $T = -0.692$, $KI = [-0.477; 0.233]$, $\chi^2 17.522$).
- Patienten ohne initiale faziale Parese nach SA entwickelten signifikant häufiger eine funktionelle Unabhängigkeit ($p < 0.05$, $T = 1.871$, $KI = [-0.018; 0.496]$, $\chi^2 10.522$).

3.1.6.3. Korrelation Sprachstörung/Epilepsie

Insgesamt zeigten 16 der 49 Patienten (32.7 %) eine Sprachstörung, wobei elf der 16 Patienten (11/16) lediglich eine Dysarthrie oder Dyslalie zeigten, während fünf Patienten (5/16) seit dem SA-Ereignis an einer Aphasie litten.

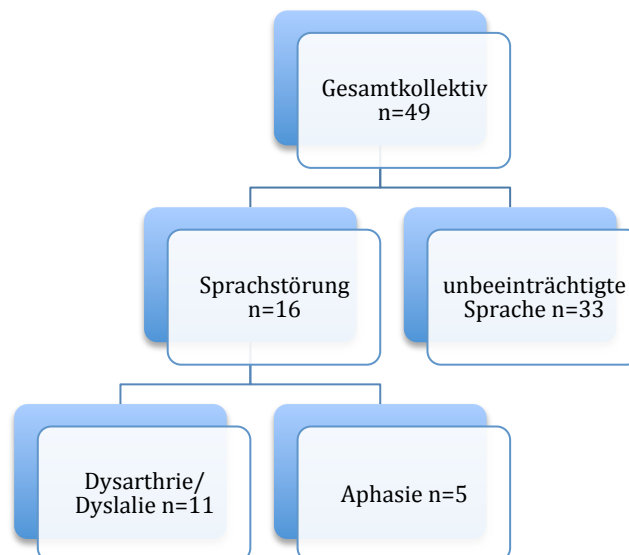


Abbildung 11: Sprachstörung bei Patientenkollektiv

Wenn nun diese beiden Untergruppen mit der Entstehung einer Epilepsie und dem Aktivitätsgrad der Anfälle verglichen wurden, zeigte sich, dass alle Patienten der Grup-

pe Aphasie (5/5) eine Epilepsie aufwiesen und diese in den letzten fünf Jahren mindestens einen epileptischen Anfall hatten, also eine aktive Epilepsie bestand (5/5).

In der Gruppe Dysphasie/Dyslalie zeigte sich hingegen lediglich bei sieben der elf Patienten eine Epilepsie (7/11) und bei drei der sieben Patienten eine aktive Epilepsie (3/7) mit mindestens einem epileptischen Anfall innerhalb der letzten fünf Jahre.

Es fand sich bei Patienten mit Epilepsie signifikant häufiger eine Sprachstörung ($p < 0.05$, $T = -4.558$, $KI = [-1.097; -0.425]$, $\chi^2 26.612$).

3.1.6.4. Korrelation Hemiparese/Epilepsie

Zunächst wurde in der Subgruppe Tetraparese initial nach stationärer Behandlung bei sechs der 49 Patienten eine Tetraparese dokumentiert und davon entwickelten alle Patienten eine Epilepsie. Diese Epilepsie ist weiterhin bei all diesen Patienten aktiv und bei jedem zweiten ist eine medikamentöse Einfachtherapie nicht ausreichend und es werden mindestens zwei verschiedene Antiepileptika kombiniert.

In der Subgruppe Hemiparese zeigten initial nach stationärer Behandlung 38 der 49 Patienten (77.6 %) halbseitige motorische und bzw. oder sensorische Ausfälle. Im Rahmen der telefonischen Nachbefragung fand sich noch bei 22 Patienten (44.9 %) eine Hemiparese und zehn dieser Patienten (10/22) entwickelten im Verlauf eine Epilepsie. Vier dieser zehn Patienten zeigten noch eine aktive Epilepsie (4/10).

3.1.6.5. Korrelation kognitive Defizite/Epilepsie

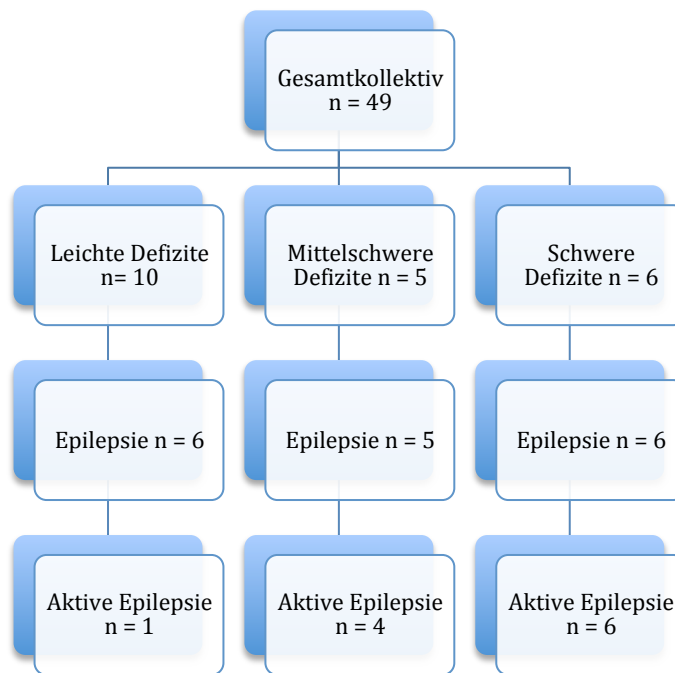


Abbildung 12: Kognitive Defizite/Epilepsie mit Aktivitätsgrad

Kognitive Defizite wurden insgesamt bei 21 der 49 Patienten gefunden (42.9 %).

Leichte kognitive Defizite fanden sich bei zehn Patienten (47.2 %) und eine zusätzliche Epilepsie bei sechs der zehn Patienten (6/10). Lediglich bei einem Patienten handelte es sich noch um eine aktive Epilepsie (1/6).

Bei fünf der 21 Patienten (5/21) fanden sich mittelschwere kognitive Defizite und vier der fünf Patienten zeigten außerdem eine aktive Epilepsie (4/5).

Schwere kognitive Defizite zeigten sechs der 21 Patienten (6/21) und in dieser Subgruppe waren alle Patienten von einer aktiven Epilepsie (6/6) betroffen.

Patienten mit Epilepsie entwickelten signifikant häufiger kognitive Defizite ($p < 0.05$, $T = -5.224$, $KI = [-1.818; -0.807]$, $\chi^2 28.143$).

3.1.7. Gesundheitsbezogene Lebensqualität – KINDL Fragebogen

Im Rahmen der Datenerhebung wurden die Bögen entsprechend der kognitiven Fähigkeiten entweder von den Patienten im Rahmen einer Selbstbeurteilung bearbeitet oder von den Eltern beziehungsweise in einem Fall von einem Betreuer (da der Patient seit mehreren Jahren in einer betreuten Wohneinrichtung lebt) im Sinne einer Fremdbeurteilung.

3.1.7.1. Ergebnisse KINDL

Die Ergebnisse des KINDL Fragebogens wurden getrennt nach Fremdbeurteilung durch Eltern oder Betreuer und nach Selbstbeurteilung durch die Patienten (wenn sie kognitiv dazu in der Lage waren) durchgeführt und SPSS-gestützt nach den Vorgaben des KINDL-Manuals von Ravens-Sieberer et al. (41) ausgewertet.

Bei insgesamt 18 Patienten (36.7 %) wurde die Lebensqualität mit einem Fremdbeurteilungsbogen erhoben. Die restlichen 30 Patienten (63.4 %) waren kognitiv in der Lage, einen Selbstbeurteilungsbogen auszufüllen. Bei einem Patienten wurde der Fremdbeurteilungsbogen zu weniger als 70.0 % ausgefüllt, weswegen eine Aufnahme in die Berechnung aufgrund der fehlenden Ergebnisse nicht möglich war (41).

3.1.7.2. Vergleich zu „Normalkollektiv“

Als Vergleichswerte wurden die Ergebnisse der KIGGS-Studie unter Federführung des Robert Koch Institutes (43) herangezogen (vgl. Tabelle 12 und 13). Im Rahmen dieser Untersuchung sind bundesweit Daten bezüglich des Gesundheitszustandes oder -verhaltens, der Lebensbedingungen und der gesundheitlichen Versorgung bei null bis 17 jährigen Kindern und Jugendlichen erhoben worden.

3.1.7.3. Unterschied Blutung versus Ischämie

Die Ergebnisse der einzelnen Dimensionen variierten abhängig von der SA-Form. In der Fremdbeurteilungsgruppe ergaben sich folgende Werte für die einzelnen Dimensionen mit einer bereits erfolgten Transformierung der Ergebnisse auf einer Skala von null bis 100:

Dimension	Schlaganfallform	N	MW	SD
-----------	------------------	---	----	----

Total quality of life 100	Ischämisch	11	58,7	13,2
	Hämorrhagisch	5	56,8	15,5
	KIGGS	10961	76,1	
Körperliches Wohlbefinden 100	Ischämisch	12	59,4	27,8
	Hämorrhagisch	6	49,0	27,2
	KIGGS	10961	76,6	
Psychisches Wohlbefinden 100	Ischämisch	12	63,0	21,6
	Hämorrhagisch	6	54,2	23,3
	KIGGS	10961	80,6	
Selbstwert 100	Ischämisch	10	51,9	21,1
	Hämorrhagisch	4	59,4	15,7
	KIGGS	10961	68,6	
Familie 100	Ischämisch	12	66,2	17,0
	Hämorrhagisch	6	64,6	15,1
	KIGGS	10961	77,7	
Freunde 100	Ischämisch	12	34,9	22,7
	Hämorrhagisch	6	28,1	23,6
	KIGGS	10961	77,5	
Schule 100	Ischämisch	10	64,4	11,4
	Hämorrhagisch	3	79,2	07,2
	KIGGS	10961	75,8	

Tabelle 13: Vergleich Ergebnisse Eltern-KINDL bei Ischämie versus Blutung (N = Patientenzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Vergleichswerte aus KIGGS-Studie)

Lediglich in der Dimension Schule 100 fand sich ein signifikanter Unterschied der erhobenen Mittelwerte bei Patienten mit Ischämie im Vergleich zu Patienten mit einer

ICB ($T = -2.682$, $p < 0.05$ n.s., $p = 0.40$, $KI = [-28.62168 ; -0.96166]$). Allerdings bestand hier ein Selektions-Bias, da jeder zweite Patient in der Fremdbeurteilungsgruppe mit ursprünglich hämorrhagischem SA nicht in der Lage war, eine öffentliche Regelschule zu besuchen oder zu Hause Unterricht zu erhalten aufgrund erheblicher kognitiver Defizite. Alle weiteren Unterschiede waren zunächst nicht signifikant, es zeigte sich allerdings auch tendenziell kein einheitlicher Trend bezüglich der durchschnittlichen Lebensqualität von Patienten mit ICB versus Ischämie. In den Dimensionen Schule 100 und Selbstwert 100 erzielten Patienten mit einer Blutung höhere Werte, während in den restlichen fünf Dimensionen Patienten mit einer Ischämie höhere Werte erzielten.

Die Patienten in der Selbstbeurteilungsgruppe zeigten ebenfalls Unterschiede nach Transformierung der Kiddo-KINDL Ergebnisse in eine Skala von null bis 100:

Dimension	Schlaganfallform	N	<i>MW</i>	<i>SD</i>
Total quality of life 100	Ischämisch	19	77,4	12,4
	Hämorrhagisch	11	67,1	11,1
	KIGGS	3733	71,3	0,8
Körperliches Wohlbefinden 100	Ischämisch	19	85,2	10,3
	Hämorrhagisch	11	72,7	21,7
	KIGGS	3733	68,4	1,2
Psychisches Wohlbefinden 100	Ischämisch	19	79,6	13,6
	Hämorrhagisch	11	68,8	19,4
	KIGGS	3733	79,9	1,1
Selbstwert 100	Ischämisch	19	77,3	17,5
	Hämorrhagisch	11	63,1	18,9
	KIGGS	3733	59,7	1,2
Familie 100	Ischämisch	19	82,6	18,1
	Hämorrhagisch	11	80,1	14,2
	KIGGS	3733	80,6	1,1

Freunde 100	Ischämisch	19	78,3	16,7
	Hämorrhagisch	11	67,6	20,7
	KIGGS	3733	75,6	1,1
Schule 100	Ischämisch	18	60,1	20,7
	Hämorrhagisch	11	50,6	16,4
	KIGGS	3733	63,3	1,4

Tabelle 14: Vergleich Ergebnisse Kiddo-KINDL bei Ischämie versus Blutung (N = Patientenanzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Vergleichswerte aus KIGGS-Studie)

Im T-Test für die Mittelwertgleichheit zeigten sich allgemein höhere Mittelwerte in der Gruppe Ischämie für jede einzelne Dimension. Signifikant höhere Mittelwerte fanden sich für Patienten mit initial ischämischem SA in folgenden Dimensionen:

- Total quality of life 100 ($T = 2.267$, $p > 0.05$ n.s., $p = 0.03$, $KI = [0.94524 ; 19.47130]$)
- Körperliches Wohlbefinden 100 ($T = 2.144$, $p > 0.05$, $p = 0.04$, $KI = [0.55479 ; 24.38540]$)
- Selbstwert 100 ($T = 2.091$, $p = 0.05$, $KI = [0.29258 ; 28.17632]$)

3.1.7.4. Spezieller Fokus: Epilepsie

Insgesamt konnten in der Elterngruppe bei Fremdbeurteilung elf Patienten mit Epilepsie untersucht werden. In den Dimensionen Schule (sechs Patienten) und Selbstwert (sieben Patienten) waren teilweise weniger als 70.0 % der Items beantwortet worden. Deswegen sind diese Patienten in den Berechnungen nicht berücksichtigt (nach den Richtlinien des vorgegebenen Auswertungsprotokolls von Ravens-Sieberer et al.) und insgesamt im Total Score 100 nur neun der ursprünglich elf Patienten (9/11) aufgenommen worden.

- Körperliches Wohlbefinden 100 = 46.6 (elf Patienten)
- Psychisches Wohlbefinden 100 = 55.1 (elf Patienten)
- Selbstwert 100 = 50.9 (sieben Patienten)
- Familie 100 = 67.1 (elf Patienten)

- Freunde 100 = 26.1 (elf Patienten)
- Schule 100 = 68.8 (sechs Patienten)
- Total Score 100 = 55.5 (neun Patienten)

Im Vergleich hierzu waren in der Fremdbeurteilungsgruppe sieben epilepsiefreie Patienten mit folgenden Ergebnissen nach Transformierung in eine Skala von null bis 100:

- Körperliches Wohlbefinden 100 = 70.5 (sieben Patienten)
- Psychisches Wohlbefinden 100 = 67.9 (sieben Patienten)
- Selbstwert 100 = 57.1 (sieben Patienten)
- Familie 100 = 63.4 (sieben Patienten)
- Freunde 100 = 42.9 (sieben Patienten)
- Schule 100 = 67.0 (sieben Patienten)
- Total Score 100 = 61.5 (sieben Patienten)

In der Kiddo-KINDL Gruppe bei Selbstbeurteilung wurden insgesamt zehn Patienten mit einer Epilepsie berücksichtigt. Hier beantwortete jeder Patient mindestens 70.0 % der Items zu den einzelnen Dimensionen.

- Körperliches Wohlbefinden 100 = 78.1 (zehn Patienten)
- Psychisches Wohlbefinden 100 = 65.0 (zehn Patienten)
- Selbstwert 100 = 59.4 (zehn Patienten)
- Familie 100 = 75.0 (zehn Patienten)
- Freunde 100 = 62.5 (zehn Patienten)
- Schule 100 = 44.4 (zehn Patienten)
- Total Score 100 = 64.1 (zehn Patienten)

In der Vergleichsgruppe waren insgesamt 20 Patienten ohne Epilepsiemaniifestation, wobei wegen unzureichend beantworteter Items in der Dimension Schule ein Patient in dieser Dimension nicht berücksichtigt werden konnte:

- Körperliches Wohlbefinden 100 = 81.9 (20 Patienten)
- Psychisches Wohlbefinden 100 = 80.9 (20 Patienten)
- Selbstwert 100 = 78.4 (20 Patienten)
- Familie 100 = 85.0 (20 Patienten)
- Freunde 100 = 80.3 (20 Patienten)
- Schule 100 = 62.8 (19 Patienten)

- Total Score 100 = 78.4 (20 Patienten)

Im T-Test der Fremdbeurteilungsgruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Lebensqualität von Patienten mit und ohne Epilepsie ($T = 0.868$, $p > 0.05$ n. s., $p = 0.40$).

Dagegen fand sich im T-Test der Selbstbeurteilungsgruppe eine signifikant schlechtere hrQoL der Patienten mit Epilepsie im Vergleich zu Patienten ohne Epilepsie ($T = 3.393$, $p < 0.01$, $p = 0.0002$).

Bei einer Patientin konnten keine Daten erhoben werden, da hier bereits während des Telefoninterviews eine palliative Situation vorlag.

3.1.8. Rezidivereignisse

Lediglich sechs der 49 Patienten (12.3 %) hatten noch mindestens ein weiteres SA-Ereignis. Ein Patient hatte insgesamt zwei weitere SÄ (1/6), wobei es sich um zwei weitere ICB im Abstand von jeweils einem Jahr handelte. Alle anderen Patienten hatten jeweils nur ein weiteres Rezidivereignis. Bei vier der insgesamt sechs Rezidivereignisse handelte es sich um hämorrhagische SÄ (4/6), die restlichen beiden Patienten hatten jeweils einen erneuten ischämischen SA (2/6).

Durchschnittlich traten die Rezidivereignisse MW = vier Jahre (SD = eine Woche bis zwölf Jahre) nach dem initialen Akutereignis auf.

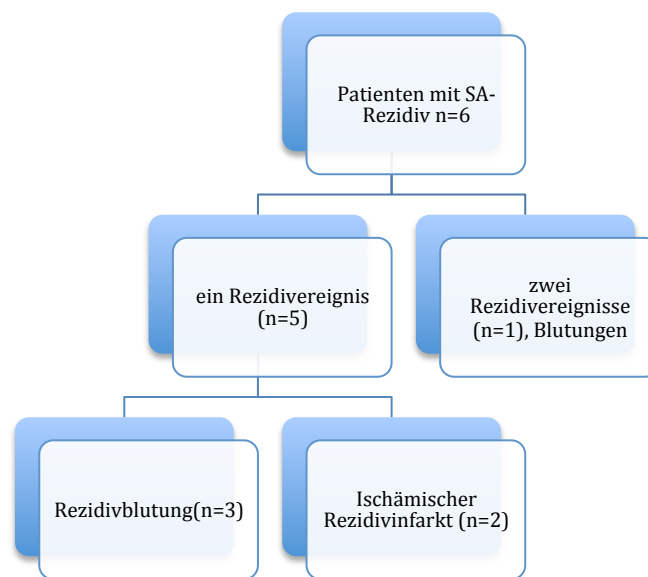


Abbildung 13: Rezidivereignisse bei Patientenkollektiv

Bei jedem zweiten Patienten mit SA-Rezidiv entwickelte sich im Verlauf eine Epilepsie. Zwei dieser Patienten hatten einen hämorrhagischen und einer einen ischämischen SA.

Zwei Patienten mit SA-Rezidiv zeigten eine schlecht einzustellende Epilepsie mit hoher Anfallsfrequenz und mangelndem Ansprechen auf orale Antiepileptika. Der dritte Patient wurde dank eines epilepsiechirurgischen Eingriffs anfallsfrei.

Patienten mit Schlaganfallrezidiv						
Kognition	unauff.	unauff.	schwer	unauff.	mittel	schwer
Sprache	unauff.	unauff.	keine	unauff.	keine	beeintr.
mRS	0	1	4	0	5	5/6
BI	100	100	10	100	0	10
betr. Seite	links	links	rechts	links	bds.	bds.
Tetraparese	keine	keine	Tetrap.	keine	Tetrap.	keine
Epilepsie	keine	keine	Epilepsie	keine	aktive E.	aktive E.
Alter bei SA	2	5	7	8	8	14

Rezidiv-Alter	3 und 4	12	9	20	8	16
---------------	---------	----	---	----	---	----

Tabelle 15: Outcome bei Patienten mit SA-Rezidiv (unauff. = unauffällig, beeintr. = beeinträchtigt, Tetrap. = Tetraparese, E. = Epilepsie)

3.1.9. Verstorbene Patienten

Insgesamt sind im Verlauf sieben Patienten der ursprünglich 98 sicher verstorben. Allerdings sind nur 55 Patienten im Rahmen der Telefoninterviews kontaktiert worden. Insgesamt sind 10.9 % der Patienten im Untersuchungszeitraum verstorben. Sechs Patienten waren weiblichen und einer männlichen Geschlechts. Bei drei Patienten fand sich als Todesursache eine kardiale Genese, drei Patienten verstarben im Rahmen epileptischer Anfälle (gesicherte Epilepsien) und eine Patientin aufgrund einer leukämischen Grunderkrankung.

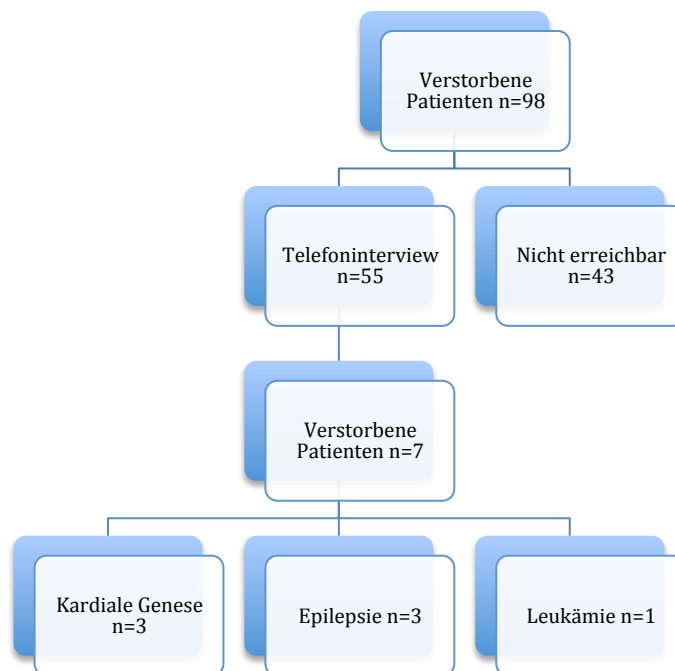


Abbildung 14: Verstorbene Patienten

3.1.10. Persönliche Entwicklung

3.1.10.1. Häusliches Umfeld/Wohnsituation

35 der 49 Patienten (71.4 %) wohnen zu Hause bei den Eltern, fünf Patienten (10.2 %) in einer betreuten Wohneinrichtung und neun Patienten (18.4 %) in einer eigenen Wohnung.

Die bei ihren Eltern wohnenden Patienten zeigen einen durchschnittlichen mRS von $MW = 1.8$ ($SD = 0$ bis 5) und einen durchschnittlichen BI von $MW = 81.0$ ($SD = 0$ bis 100). Insgesamt lag der Anteil an Patienten mit Epilepsie in dieser Gruppe bei 41.2 % (mit aktiver Epilepsie bei 20.6 %). Drei Patienten zeigten ursprünglich Frühanfälle und es zeigte sich bei allen drei Fällen eine aktive Epilepsie (epileptische Anfälle innerhalb der letzten fünf Jahre).

Die Patientengruppe, die in einer betreuten Wohneinrichtung wohnt, zeigt einen durchschnittlichen mRS von $MW = 3.3$ ($SD = 2$ bis 5) und einen BI von $MW = 50.0$ ($SD = 0$ bis 100). Hier fand sich bei jedem zweiten Patienten eine Epilepsie (3/6), wobei es sich jeweils um eine aktive Epilepsie (3/3) handelte.

Die letzte Patientengruppe wohnte in einer eigenen Wohnung. Es fand sich ein durchschnittlicher mRS von $MW = 1.2$ ($SD = 0$ bis 4) und ein BI von $MW = 93.3$ ($SD = 70$ bis 100). Eine Epilepsie fand sich hier bei zwei von neun Patienten. Hierbei handelte es sich ausnahmslos um Epilepsien mit einer Anfallsfreiheit von mindestens fünf Jahren.

	Mit Eltern	Betreutes Wohnen	Eigene Wohnung
Gesamtzahl	34	6	9
Ischämie	28	0	4
Blutung	6	6	5
Alter bei SA (Jahre)	5,8	7,8	6,9
Epilepsie (aktiv)	14 (7)	3 (3)	2 (0)
mRS	1,8 (0 - 5)	3,3 (2 - 5)	1,2 (0 - 4)
Barthel Index	81,0 (0 - 100)	50,0 (0 - 90)	93,3 (70 - 100)

Tabelle 16: Wohnsituation in Abhängigkeit von SA-Typ, Alter bei SA, mRS (= modifizierter Rankin Score), Barthel Index

3.1.10.2. Schulausbildung

48 der 49 Patienten besuchten unterschiedliche Schulformen, lediglich eine Patientin mit einem MELAS-Syndrom war aufgrund erheblicher kognitiver und motorischer Beeinträchtigungen nicht in der Lage, eine schulische Ausbildung zu erhalten.

Gymnasium/Fachoberschule: elf von 48 Patienten (22.9 %), sieben Patienten mit ischämischem und vier mit hämorrhagischem SA

Realschule: drei von 48 Patienten (6.3 %), alle drei Patienten mit ischämischem SA

Hauptschule: 18 von 48 Patienten (37.5 %), elf Patienten mit ischämischem SA und sieben mit hämorrhagischem SA

Förderschule: 15 von 48 Patienten (31.3 %), neun Patienten mit ischämischem SA und sechs mit hämorrhagischem SA.

Bei den Patienten mit Epilepsie besuchten elf der 18 Patienten eine Förderschule (61.1 %), fünf von 18 Patienten eine Hauptschule (27.8 %) und ein Patient ein Gymnasium (5.6 %). Eine Patientin mit MELAS-Syndrom konnte aus kognitiven Gründen keine

Schul Ausbildung zu erhalten, weswegen insgesamt nur 18 der 19 Patienten mit Epilepsie in diesem Rahmen berücksichtigt wurden.

Bei den Patienten mit aktiver Epilepsie fanden sich folgende Ergebnisse: insgesamt hatten zehn von 19 Patienten innerhalb der letzten fünf Jahre mindestens einen epileptischen Anfall (10/19), neun der zehn Patienten wurden hierbei berücksichtigt, da eine Patientin keine Schulausbildung erhalten hatte. Sieben der neun Patienten besuchten eine Förderschule und die restlichen beiden Patienten besuchten eine Hauptschule.

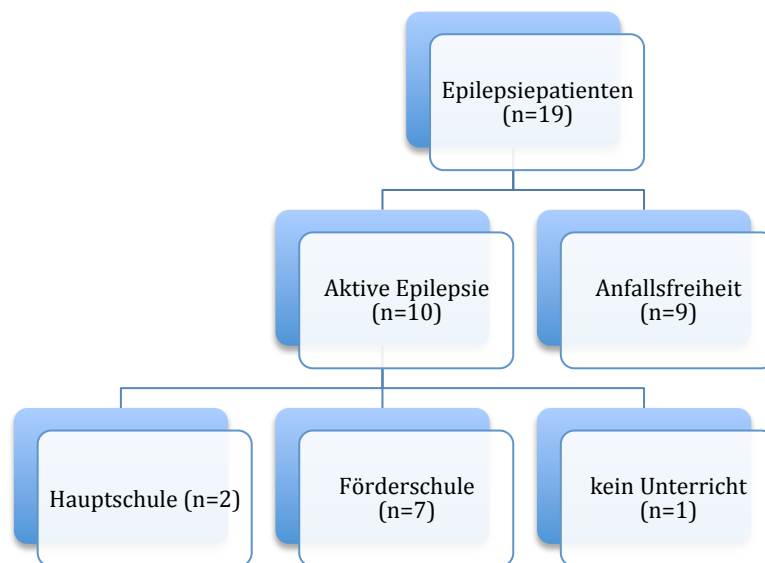


Abbildung 15: Besuchte Schulform bei Epilepsie nach kindlichem Schlaganfall

Gymnasium/Fachoberschule: Ein Patient entwickelte fünf Jahre nach dem initialen SA-Ereignis eine symptomatische Epilepsie mit einfach fokalen Anfällen (Anfallsfreiheit seit 16 Jahren, Einfachtherapie mit Carbamazepin).

Realschule: Ein Patient litt unter einer symptomatischen Epilepsie, die sich im Abstand von vier Jahren nach dem SA-Ereignis als generalisierte Krampfereignisse manifestierte (Anfallsfreiheit seit acht Jahren unter Therapie mit Lamotrigin).

Hauptschule: Insgesamt fünf Patienten entwickelten im Verlauf eine Epilepsie, durchschnittlich 8.7 Jahre nach dem initialen SA-Ereignis (minimal sechs Monate bis maximal dreizehn Jahre post insultem). Drei Patienten (3/5) waren seit mindestens fünf Jah-

ren frei von epileptischen Anfällen (bei zwei Patienten Anfallsfreiheit seit medikamentöser Einstellung auf Carbamazepin und ein Patient seit der Kombinationstherapie von Carbamazepin und Levetiracetam). Die restlichen beiden Patienten litten an einer nicht klassifizierbaren Epilepsieform mit jeweils einer medikamentösen Einfachtherapie (Carbamazepin bzw. Levetiracetam).

Förderschule: Insgesamt elf Patienten entwickelten im Verlauf eine Epilepsie, durchschnittlich 0.98 Jahre nach dem initialen SA-Ereignis (Frühanfall bis maximal fünf Jahre post insultem). Vier der elf Patienten (4/11) waren seit mindestens fünf Jahren frei von epileptischen Anfällen (durchschnittlich sieben Jahre), zwei Patienten waren seit einem epilepsiechirurgischen Eingriff frei von epileptischen Anfällen (Mehrlappenteilresektion, Resektion Hämosiderinsaum), ein Patient unter einer medikamentösen Einfachtherapie mit Carbamazepin und ein Patient unter einer medikamentösen Kombinationstherapie mit Sultiam und Lamotrigin. Sechs der elf Epilepsiepatienten (6/11) wiesen Komplikationen im Rahmen des SA-Ereignisses auf: Stauungsblutung bei Sinusvenenthrombose, drei Patienten mit intrakraniellen Blutungen mit Ventrikeleinbruch, schwere Meningokokkensepsis, SA-Rezidiv. Sieben Patienten (7/11) litten weiterhin an einer aktiven Epilepsie (zwei nicht klassifizierbar, zwei einfach-fokal, einer multifokal, einer fokal mit sekundärer Generalisierung und einer generalisiert).

Schulform	Gymnasium/ FOS	Realschule	Hauptschule	Förder- schule
Barthel Index	95,5 (85-100)	91,7 (85-100)	90,8 (50-100)	57,81 (0-100)
mRS	1,1 (0-2)	1,7 (1-2)	1,28 (0-4)	2,88 (1-5)
Initiales NPD	3	2	9	7
Komplika- tionen	0	1	2	6
Patienten gesamt	22,5%	6,1%	36,7%	32,7%
Epilepsie (aktiv)	9,1% (0)	33,3% (1 v. 1)	27,8% (2 v. 5)	68,8% (7 v. 11)
Vergleichs- kollektiv	56%	26%	15%	2%

Tabelle 17: Aufteilung Patientenkollektiv nach Schulform. Vergleichskollektiv = alle Schüler bundesweit, aus Daten des statistischen Bundesamts Schuljahr 2011/2012 (Internet 14)

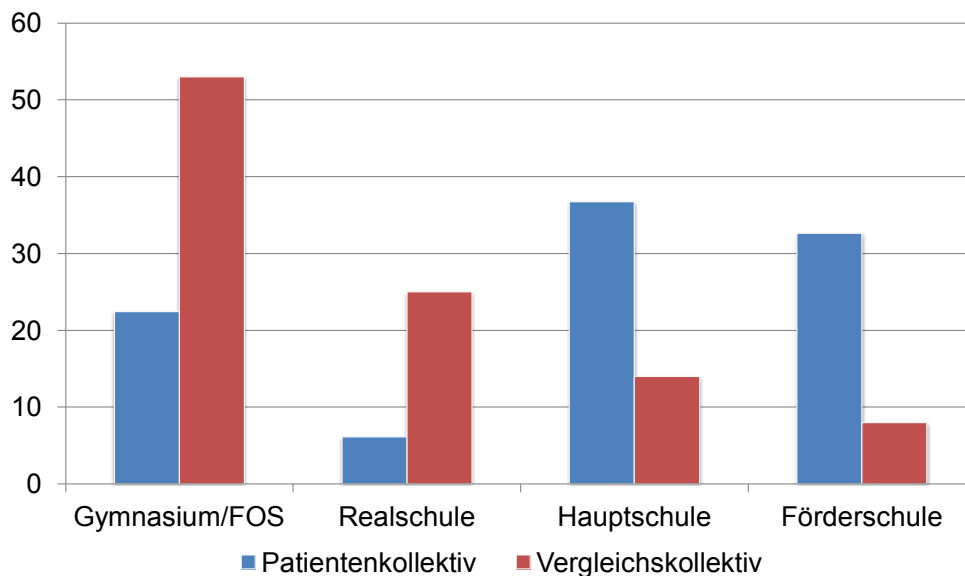


Abbildung 16: Vergleich besuchte Schulform: Patientenkollektiv versus Vergleichskollektiv aus dem Schuljahr 2011/2012 (Internet 14)

4. Spezieller Teil – Diskussion

4.1. Patientenkollektiv

Einer der größten Nachteile im Rahmen der Nachuntersuchung war die kleine Anzahl an Patienten ($n = 49$). Wenn die verstorbenen Patienten mit eingerechnet wurden, ergab sich eine Gesamtzahl von 55 Patienten, allerdings ist in der statistischen Berechnung im Rahmen der Untersuchung von Subgruppen nur eine sehr kleine Anzahl an Patienten zu berücksichtigen gewesen. Dies hat zu Problemen bezüglich der Aussagefähigkeit und Praktikabilität der statistischen Auswertung geführt.

Ein weiteres Problem war das inhomogene Patientenkollektiv. Die Altersverteilung reichte von acht bis maximal 38 Jahren. Es waren also noch schulpflichtige Kinder neben Patienten im Berufsleben. Hier war das Hauptproblem, eine geeignete Form der hrQoL zu finden. Zusätzlich fanden sich unterschiedlich stark beeinträchtigte Patienten, von beschwerdefrei bis zu schwerster Pflegebedürftigkeit.

Da die Schön Klinik Vogtareuth Schwerpunkte im Bereich Rehabilitation und Epilepsie im Kindesalter hat, liegt außerdem ein Selektions-Bias vor, die zu Verzerrungen der Ergebnisse durch die Art der Patientenauswahl führen könnte.

4.1.1. Schlaganfallformen

In einer großen US-amerikanischen Untersuchung von Perkins et al. aus dem Jahre 2003 findet sich bei 2224 Patienten ein kindlicher SA (Patientenalter von mindestens drei Monaten bis maximal 20 Jahren). Hiervon sind etwas weniger als die Hälfte der Patienten (45 %) von einem hämorrhagischen SA-Ereignis betroffen (23 % mit intrakranieller Blutung und 22 % mit SAB) (44).

Simma et al. haben in einer österreichischen Untersuchung von 1984 bis 2005 insgesamt 22 Patienten mit kindlichem SA eingeschlossen mit einem Durchschnittsalter von sechs Jahren. Hier zeigt sich ebenfalls eine höhere Inzidenz von ischämischen SÄ mit 1.96/100.000 Kindern/Jahr im Vergleich zu 0.74/100.000 Kindern/Jahr mit hämorrhagischem SA (61).

Bei Giroud et al. in einer Untersuchung von 1985 bis 1993 in Dijon sind die Zahlen sogar noch höher: ischämischer SA mit einer Inzidenz von 7.9/100.000 Kindern/Jahr und bei hämorrhagischen SÄ 5.1/100.000 Kindern/Jahr (9).

Diese Literaturübersicht bestätigt die Ergebnisse der Untersuchung von 2011. Mit 61 % ischämischen SÄ im Vergleich zu 35 % ICB und vier Prozent SVT traten ischämische Insulte am häufigsten auf.

4.1.2. Geschlechterverteilung

Es zeigte sich in dieser Untersuchung eine Häufung der männlichen Patienten sowohl insgesamt, wie auch in den beiden Untergruppen Ischämie und Blutung.

In der ursprünglichen Untersuchung im Jahr 2004 bei insgesamt 98 Patienten zeigte sich ein tendenziell ausgeglicheneres Geschlechterverhältnis: 52 männliche versus 46 weibliche Patienten (53.1 % vs. 46.9 %) im Vergleich zur Nachuntersuchungsgruppe 2011 mit 58.2 % männlichen versus 41.8 % weiblichen Patienten. Insgesamt waren also mehr Jungen von einem kindlichen SA betroffen, was sich auch in der Literaturrecherche bestätigt.

Bei genauerer Betrachtung der Untergruppen ischämischer und hämorrhagischer SÄ in der vorliegenden Untersuchung zeigte sich eine Dominanz männlicher Patienten mit ICB. Von insgesamt 17 Patienten waren hier vierzehn männlichen (14/17) im Vergleich zu drei weiblichen Geschlechts (3/17). In der Subgruppe Ischämie (n=32) zeigte sich hingegen ein wesentlich ausgeglicheneres Verhältnis von 53.1 % männlichen zu 46.9 % weiblichen Patienten.

Das ursprüngliche Patientenkollektiv war bezogen auf die Verteilung der Geschlechter ausgeglichener. In die Nachbeobachtung waren zufälligerweise in der Untergruppe Blutung vor allem Jungen aufgenommen worden (vierzehn männlichen versus drei weiblichen Geschlechts). Hier lag ein Selektions-Bias vor.

Beispielsweise findet sich in der Untersuchung von Golomb et al. eine zahlenmäßige Überlegenheit der männlichen Patienten mit ischämischem Insult von 59.0 % (bei Kindern bis zum vollendeten 19. Lebensjahr) und bei Neugeborenen (bis zu 29 Tage alt)

sogar eine Häufung der männlichen Patienten von 61.0 % in einem Gesamtkollektiv von 1187 Kindern mit ischämischen SÄ (45).

Im Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry zeigt sich ebenfalls eine leichte Erhöhung der männlichen Patienten mit 58 % bei ischämischen SÄ und 54 % bei SVT (62).

4.1.3. Altersverteilung

Im Rahmen der Literaturrecherche zeigt sich, dass sich die Inzidenz- und Prävalenzraten bei kindlichem SA teilweise erheblich unterscheiden:

Mallick et al. beschreiben altersabhängig drei Inzidenzhäufungen (46):

- Maximal ein Jahr (exklusive neo- oder perinatale SÄ) 3/100000
- Fünftes bis neuntes Lebensjahr 0.7/100000
- männliche Adoleszenz (hormonelle Umstellung als möglichen Erklärungsversuch)

Williams et al. beschreiben im Rahmen einer Literaturübersicht eine Inzidenz bei kindlichem SA von zwei bis dreizehn pro 100.000 Kindern (1). In einer prospektiven Untersuchung von Beslow et al. findet sich bei kindlicher ICB ein Durchschnittsalter von neun Jahren (mit epileptischen Anfällen 2.0 Jahre) (56), während Abend et al. in einer prospektiven Studie bei akuten ischämischen SÄ ein Durchschnittsalter von 5.7 Jahren beschreiben (mit epileptischem Anfall 1.1 Jahre) (57).

Im Untersuchungskollektiv fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen SA-Untergruppen. Allerdings waren 34 der 49 Patienten (69.4 %) bei Manifestation des akuten SA-Ereignisses maximal acht Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 15.98 Jahre unabhängig von der SA-Form. Vermutlich war die fehlende Signifikanz der Ergebnisse der geringen Patientenzahl geschuldet.

Die beiden Patienten mit initialer SVT waren verhältnismäßig jünger als die restlichen Patienten (zwei beziehungsweise vierzehn Monate).

Diese Auffälligkeit im Manifestationsalter bestätigt sich im Literaturvergleich bei einer Inzidenz von 0.67 SVT pro 100.000 Kindern (Geburt bis 18. Lebensjahr) beziehungsweise 0.34 SVT pro 100.000 Kindern in einer Studie exklusive Neugeborene (14).

Dies erklärte und bestätigte auch den niedrigen Anteil von 4.1 % im Gesamtkollektiv von 49 Patienten bezüglich der SA-Formen (hämorrhagisch versus ischämisch versus SVT).

4.1.4. Ätiologie

Die Ätiologie der kindlichen SÄ ist im Vergleich zu dem Erwachsenenalter sehr heterogen. Die häufigsten Risikofaktoren bei Kindern sind Vaskulopathien und kongenitale Herzfehler im Vergleich zu Arteriosklerose bei erwachsenen Patienten (47). In einem hohen Prozentsatz (bis zur Hälfte der jungen Patienten) findet sich allerdings keine definitive Ursache für den SA.

Dies bestätigte teilweise die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchung. Hier fand sich am häufigsten als Ursache eine Vaskulopathie und bereits an zweiter Stelle kamen die Patienten mit ungeklärter Ursache gefolgt von infektiösen und kardialen Ereignissen sowie Stoffwechseldefekten.

4.1.5. Schlaganfallrezidiv

Insgesamt trat bei 12.3 % der nachuntersuchten Patienten im Durchschnitt vier Jahre nach dem Akutereignis ein SA-Rezidiv auf. Dieses Rezidiv war in den überwiegenden Fällen eine Rezidivblutung (4/6). Die zeitliche Latenz betrug mindestens eine Woche bis maximal zwölf Jahre post insultem. Das initiale SA-Ereignis war zu gleichen Teilen in drei Fällen jeweils ein ischämischer und hämorrhagischer SA. Risikofaktoren konnten hierfür nicht gefunden werden. Vor allem bei ursprünglich ischämischen SÄ fand sich keine Häufung der Rezidivereignisse bei mindestens zwei Risikofaktoren, wie dies beispielsweise Lanthier et al. mit einer Zunahme an Rezidivereignissen beschreiben (48).

Fullerton et al. finden in einer Untersuchung von 181 Kindern mit ischämischem SA eine kumulative SA-Rezidivrate von 66 % innerhalb von fünf Jahren bei vaskulären Auffälligkeiten im Rahmen einer zerebrovaskulären Bildgebung (68).

Sträter et al. finden in einer Follow-up Untersuchung über einen Zeitraum von fünf Jahren als unabhängigen Risikofaktor für SA-Rezidive im Kindesalter ein erhöhtes Lipoprotein a und einen Protein C Typ 1 Mangel (49).

In der Untersuchungsgruppe war lediglich ein Patient mit Protein C Mangel, der allerdings kein Rezidivereignis hatte. Ein erhöhter Lipoprotein a Spiegel fand sich im untersuchten Patientenkollektiv nicht, bzw. wurde in den entsprechenden Arztbriefen nicht beschrieben.

Der erneute SA im Kindesalter ist zwar ein seltenes, allerdings auch ernstzunehmendes Ereignis wegen einer hohen Mortalitätsrate und einem engen zeitlichen Zusammenhang zu dem ursprünglichen SA-Ereignis. Innerhalb der ersten fünf Jahre nach dem Erstereignis tritt in sechs bis 19 % der Fälle ein Rezidivereignis auf. Wenn auch noch transitorisch ischämische Ereignisse miteingeschlossen werden, wie beispielsweise in einer Untersuchung von Ganesan et al. bei ischämischem kindlichen SA, findet sich eine noch höhere Rezidivrate von bis zu 41 % innerhalb eines Zeitraumes von fünf Jahren (50).

In der Untersuchungsgruppe fand sich bei den Patienten mit initial ischämischem SA ursprünglich ein MTHFR-Defekt, ein nie gänzlich ausgeschlossenes MELAS-Syndrom mit einer Restwahrscheinlichkeit von zehn Prozent und eine Endocarditis lenta mit gleichzeitig bestehender Angiodysplasie. Die restlichen drei Patienten mit initial hämorrhagischem SA zeigten isoliert AV-Angiome ohne ätiologische Kofaktoren.

Bei jedem zweiten Patienten mit Rezidivereignis entwickelte sich im Verlauf eine Epilepsie (ein Patient mit initial ischämischen versus zwei Patienten mit initial hämorrhagischen SÄ) mit einer hohen Anfallsaktivität (alle drei Patienten wiesen mehrere Anfälle pro Woche auf). Keiner der Epilepsiepatienten war anfallsfrei innerhalb der letzten fünf Jahre.

4.1.6. Mortalität

Zerebrovaskuläre Erkrankungen waren deutschlandweit im Jahre 2012 auf Platz 21 der häufigsten Todesursachen nach Angaben des statistischen Bundesamtes in der Altersgruppe von einem bis 20 Jahren (Internet 14).

Sieben von 55 Patienten (12.7 %) waren im Rahmen der Nachuntersuchung durchschnittlich nach 5.14 Jahren verstorben. Ursächlich war bei einer Patientin eine leukämische Grunderkrankung, drei Patienten verstarben im Rahmen epileptischer Anfälle und drei Patienten aufgrund einer kardialen Grunderkrankung (postoperativ akutes Nierenversagen, Myokardinfarkt, ventrikuläre Tachykardie).

In der Literaturübersicht wird bei ischämischen SÄ in jedem zweiten Fall als Todesursache ein SA-Ereignis ursächlich angesehen. Häufige weitere Ursachen sind kardiale Ursachen oder fulminant verlaufende Infektionen. Allerdings ist die Mortalitätsrate bei hämorrhagischen SÄ im Vergleich zu ischämischen höher mit einer Rate von bis zu 40 % (17, S. 345-349).

Die Differenz der Mortalitätsrate im Literaturvergleich mit den Ergebnissen in dieser Untersuchung könnte durch ein Selektions-Bias entstanden sein. Die Aufnahme in der Schön Klinik Vogtareuth erfolgte durchschnittlich zwölf Monate nach dem initialen SA-Ereignis, da einige Patienten sich erst nach einem erheblichen zeitlichen Abstand zu dem initialen SA-Ereignis aufgrund persistierender schlecht zu behandelnder epileptischer Anfälle konsiliarisch vorstellten. Deswegen wurden Patienten, die innerhalb dieses Zeitraumes verstarben nicht in dieser Untersuchung berücksichtigt.

4.2. Epilepsie

27 der 49 Patienten (55.1 %) hatten mindestens einen epileptischen Anfall und bei 19 dieser 27 Patienten (70.4 %) entwickelte sich im weiteren Verlauf eine Epilepsie. In der Gesamtheit der Patientenanzahl manifestierte sich bei etwas mehr als jedem dritten Patienten (38.8 %) eine Epilepsie.

4.2.1. Risikofaktoren

Bei Patienten, die post insultem eine Sprachstörung aufwiesen, entwickelte sich signifikant häufiger eine Epilepsie. Außerdem fand sich eine Epilepsie bei allen Patienten mit einer initial bestandenen Tetraparese, während in knapp jedem zweiten Fall (45.5 %) bei persistierender Hemiparese eine Epilepsie auftrat. Wenn sich ein SA-Rezidiv ereignete, entwickelte wiederum jeder zweite Patient eine Epilepsie.

In der Literaturübersicht finden sich kaum Anhalte für signifikante Risikofaktoren bezüglich der Entstehung einer Epilepsie nach kindlichem SA. Möglicherweise spielt das Alter der kindlichen SA-Patienten eine Rolle. Abend et al. beschreiben in einer prospektiven Untersuchung bei Kindern bis zum dritten Lebensjahr ein 7.7 fach höheres Risiko für die Manifestation epileptischer Anfälle und das Durchschnittsalter beträgt 5.7 Jahre, bzw. mit epileptischem Anfall 1.1 Jahre (57). Bei ICB scheint eine Erhöhung des intrakraniellen Druckes laut einer Untersuchung von Beslow et al. als Risikofaktor bzgl. der Entwicklung epileptischer Anfälle zu fungieren (56).

Es zeigt sich in einer Untersuchung von Lee et al. bei 36 Patienten nach perinatalem ischämischen SA zwölf Monate nach dem Akutereignis bei 39.0 % der Patienten eine Epilepsie (51).

In einer Untersuchung von Golomb et al. nach perinatalem ischämischen SA zeigt sich primär bei 75.0 % der Patienten ein epileptischer Anfall und 67.2 % entwickeln bei einem mittleren Follow up von 43 Monaten eine Epilepsie. Der sonographische Nachweis eines ischämischen SA und eine positive Familienanamnese für Epilepsie sind signifikant mit einer früheren Manifestation einer Epilepsie assoziiert, aber auch in dieser Untersuchung kann kein Risikofaktor für die Entwicklung einer Epilepsie nach Insult gefunden werden (52).

Singh et al. untersuchten ein Patientenkollektiv von 77 Kindern mit einem Durchschnittsalter von 8,4 Jahren. 24.2 % der 66 untersuchten Patienten entwickelten bis zu sechs Monate nach dem Akutereignis eine Epilepsie, wobei 20.8 % initial im Rahmen des SA-Ereignisses einen epileptischen Anfall erlitten (53).

Gilad et al. untersuchten einen möglichen Effekt bezüglich der prophylaktischen Gabe von Antiepileptika bei 77 Kindern mit spontaner atraumatischer intrakranieller Blutung, die bisher noch kontrovers diskutiert wird. Es zeigte sich eine Reduktion der Frühanfälle und ein verbessertes neurologisches Outcome bei einer Behandlung mit Valproat im Vergleich zu Placebo. Interessanterweise ist die Gesamtzahl der Epilepsien in beiden Studienarmen (Placebo vs. Valproat) allerdings gleich hoch (54).

Eine aktuelle Cochrane-Review Analyse kann weiterhin bei fehlender Evidenz keine Empfehlung für den primären oder sekundären präventiven Einsatz von antiepileptisch

wirksamen Medikamenten nach SA aussprechen, da die Datenlage hierfür noch zu gering ist, allerdings ist dies eine Untersuchung von erwachsenen SA-Patienten (55). Dagegen zeigt eine Studie von Wusthoff et al. einen signifikanten Zusammenhang mit prophylaktischer medikamentöser antiepileptischer Therapie und Anfallsfreiheit (58).

In einer prospektiven Kohortenstudie mit einem Untersuchungszeitraum über zwei Jahre finden Beslow et al. in einem Patientenkollektiv von 73 Kindern mit atraumatischen spontanen Hirnblutungen in der Akutphase bei 48 % epileptische Anfälle und am Ende des Untersuchungszeitraumes bei dreizehn Prozent der Patienten eine Epilepsie (siehe S. 84). Als Risikofaktor für die Entstehung eines epileptischen Anfalls, beziehungsweise der Entwicklung einer Epilepsie, zeigt sich ein erhöhter intrakranieller Druck im Rahmen des Akutereignisses (56). Abend et al. finden in einer prospektiven Untersuchung bei 60 Kindern mit ischämischen SA in 21.7 % epileptische Anfälle, wobei hier als möglicher Risikofaktor sich ein jüngeres Patientenalter zeigt. Die epileptischen Anfälle sind stets mit fokal neurologischen Defiziten vergesellschaftet (57).

Dies bestätigte sich in den Ergebnissen der aktuellen Nachuntersuchung. Es fand sich sowohl bei den Patienten mit mindestens einem epileptischen Anfall (Ischämie = 5.93 Jahre, Blutung = 7.06 Jahre), wie auch bei den Epilepsiepatienten (Ischämie = 5.31 Jahre, Blutung = 6.93 Jahre) ein jüngeres Durchschnittsalter im Vergleich zur Gesamtgruppe (Ischämie = 6.9 Jahre, Blutung = 7.16 Jahre).

4.2.2. Anfallsaktivität

Eine aktive Epilepsie ist laut der Fachgesellschaft für Neuropädiatrie definiert als mindestens ein Epilepsieereignis innerhalb der letzten fünf Jahre (Internet 13). Zehn der 19 Epilepsiepatienten (10/19) wiesen somit eine aktive Epilepsie auf.

Als mögliche Einflussfaktoren für den Aktivitätsgrad einer Epilepsie im weiteren Verlauf fanden sich im Rahmen der Untersuchung folgende mögliche Outcome-Parameter:

1. eine tetraspastische Lähmung (alle Patienten mit aktiver Epilepsie, 6/6)
2. eine persistierende Hemiparese (Aktivität 4/10)
3. die Persistenz kognitiver Defizite (mittelschwer aktiv 4/5, schwer aktiv 6/6)
4. initiale Frühanfälle, aus denen sich im Verlauf eine Epilepsie entwickelte (alle Patienten mit aktiver Epilepsie 3/3).

In einer prospektiven Untersuchung von Wusthoff et al. von Kindern nach perinatalem SA mit einem mittleren Follow up über 31.3 Monate entwickeln elf von 46 Patienten einen epileptischen Anfall und davon sechs Patienten eine manifeste Epilepsie. Hier findet sich eine Assoziation der SA-Größe mit einer höheren Anfallswahrscheinlichkeit (58).

Persistierende Defizite post insultem schienen tendenziell mit einer größeren Wahrscheinlichkeit einherzugehen, eine aktive Epilepsie zu entwickeln. Für eine statistische Auswertung war allerdings die Patientenanzahl im Untersuchungskollektiv zu gering, weswegen keine weiterführenden statistischen Berechnungen durchgeführt und die Ergebnisse rein deskriptiv dargestellt wurden.

4.2.3. Zeitliche Differenz zu Schlaganfall

Eine manifeste Epilepsie entwickelte sich in einem zeitlichen Abstand von bis zu 12.9 Jahren nach initialem SA-Ereignis. Durchschnittlich fand sich eine zeitliche Differenz von 3.4 Jahren (bei epileptischen Anfällen 2.4).

Diese teilweise erhebliche zeitliche Latenz der Entwicklung epileptischer Anfälle verglichen mit dem initialen SA-Ereignis zeigt sich teilweise auch in anderen Untersuchungen. Bei Golomb et al. beispielsweise entwickelt sich bei einem Patienten eine Epilepsie nach 10.3 Jahren (bei einem durchschnittlichen Follow up von 43 Monaten) (52).

Es wären bei nachfolgenden Untersuchungen der Zusammenhänge epileptischer Anfälle/Epilepsien und initialem SA-Ereignis vor allem langfristige Beobachtungszeiträume wichtig, damit Patienten mit einer Epilepsiemaniifestation nach mindestens zehn Jahren überhaupt erfasst werden können. Dies wird in den meisten Untersuchungen leider nicht berücksichtigt, weswegen multizentrische prospektive Untersuchungen über Jahrzehnte optimal wären, um mögliche Risikogruppen und -faktoren für die Spätmanifestation einer Epilepsie post insultem überhaupt identifizieren zu können.

4.3. Neurologisches Outcome

Als signifikante Risikofaktoren für ein schlechtes Outcome werden im Rahmen einer kleineren holländischen Studie mit 31 Kindern nach ischämischen SÄ folgende Parameter identifiziert: Bewusstseinsbeeinträchtigungen, epileptische Anfälle und ein kom-

pletter oder kortikaler SA der A. cerebri media. Keine Korrelationen zur Prognose zeigen sich bei Geschlecht, Ätiologie oder dem Alter der Kinder (59).

In einer Untersuchung von Westmacott et al. 2010 wird speziell das kognitive Outcome von 145 Patienten nach kindlichem SA untersucht. Es zeigt sich ein signifikant schlechteres kognitives Outcome bei Patienten mit kombinierter kortikaler und subkortikaler Läsion im Vergleich zu kortikaler oder subkortikaler Läsion (60).

Die Prognose der Patienten mit ICB hängt erheblich von der Lokalisation und dem Ausmaß der Blutung ab. Bei bis zu 40 % der Betroffenen ereignet sich innerhalb von 24 Stunden eine Nachblutung mit einer Vergrößerung des Blutungsvolumens um mehr als 30 %. Eine Blutung mit einem Volumen von maximal 30ml zeigt ein positives Outcome, während sich ab einem Volumen von 60ml das Outcome deutlich verschlechtert. Bei einer GCS von mindestens neun und einem Blutungsvolumen kleiner 30ml sinkt die 30-Tages-Mortalität auf 19 %, während bei einem Blutungsvolumen von mindestens 60ml und einem GCS kleiner neun die 30-Tages-Mortalität auf 91 % ansteigt. Abhängig von der Lokalisation der Blutung ergibt sich das entsprechende neurologische Defizit (16).

Sinusvenenthrombose: Anfang des vergangenen Jahrhunderts wurde diese Diagnose noch ausschließlich post mortem durch den Pathologen gestellt. Heutzutage findet sich bei adäquater Therapie eine Letalität von 5-15%. Der Langzeitverlauf wird allgemein als günstig angesehen und das Rezidivrisiko ist sehr gering. Die neurologischen Ausfälle bilden sich häufig vollständig zurück (14).

Dies zeigte sich allerdings nur bei einem der beiden Patienten mit einer SVT in der Nachuntersuchung. Es bildeten sich die neurologischen Einschränkungen komplett zurück, während der andere Patient kognitiv, funktionell (BI zehn Punkte) und motorisch (mRS fünf) schwerste Einschränkungen erlitt.

Subarachnoidalblutung: Typische Komplikationen einer SAB sind ein akuter Hydrozephalus, ein chronischer Hydrozephalus malresorptivus und polytope subkortikale postischämische Defekte, sowie eine frühe Rezidivblutung mit einem deutlichen Anstieg der Mortalität im Vergleich zur primären SAB. Ein Problem innerhalb von vier bis vierzehn Tagen nach einer SAB sind Vasospasmen, die sekundär wiederum einen ischä-

mischen SA verursachen können. Häufig leiden die überlebenden Patienten an Störungen des Gedächtnisses, der Sprache, der Exekutivfunktionen, des Antriebs oder an depressiven Symptomen (62).

Auch von diesem Blutungstyp waren zwei Patienten betroffen. Ein Patient hatte eine SVT, bei der es zu einer Stauungsblutung in den subarachnoidalen Raum kam. Das neurologische Outcome (BI 95 Punkte, mRS 1) war exzellent, während der zweite Patient eine sekundäre Blutung (SAB und chronisches Subduralhämatom) unter Heparinisierung bei akutem ischämischem SA erlitt und ein katastrophales neurologisches Outcome (BI 0 Punkte, mRS 5) mit einer symptomatischen multifokalen aktiven Epilepsie entwickelte (durchschnittlich mehrmals pro Woche epileptische Anfälle).

4.3.1. Motorisches Outcome

Es fanden sich in dieser Untersuchung Hinweise auf Faktoren, die das motorische Outcome beeinflussten.

Signifikant besseres motorisches Outcome bei

- Epilepsiepatienten mit mindestens fünfjähriger Anfallsfreiheit
- Patienten ohne Entwicklung einer Epilepsie
- Fehlen von Komplikationen im Rahmen des SA-Ereignisses
- Patienten ohne faziale Parese

Es zeigte sich ein tendenziell besseres motorisches Outcome bei Ischämie im Vergleich zu ICB.

Bigi et al. beschreiben in einer retrospektiven Untersuchung von 128 Kindern mit ischämischem SA (maximal 16 Jahre alt) bei 59 % eine motorische Unabhängigkeit (mRS 0-1) (80). Cnossen et al. finden in einer holländischen retrospektiven Untersuchung bei 46 % der Kinder nach ischämischem SA einen mRS bis zwei (81). Im Rahmen der Nachuntersuchung 2011 fanden sich bei 87.5 % der Patienten mit ischämischem SA diese Score-Werte im Vergleich zu lediglich 58.8 % der Patienten mit intrakranieller Blutung.

Eine retrospektive Untersuchung von Blom et al. bei hämorrhagischen SÄ im Kindesalter mit einem mittleren Follow-up von 10.3 Jahren findet sich bei 71 % der Patienten

ein mRS von null bis eins, während aber nur jeder vierte Patient weder körperliche noch kognitive Beeinträchtigungen zeigt (72).

Negative Auswirkungen auf das motorische Outcome schienen bei initial vorliegender Tetraparese vorzuliegen. Hier kam es bei den untersuchten Patienten lediglich zu einer inkompletten Rückbildung der Beeinträchtigungen, während bei initialer Hemiparese bei 43 % der Patienten eine Rückbildung der Symptomatik erfolgte. Bei der Untersuchung von Blom et al. beispielsweise leidet ein Patient an einer Tetraparese nach initial hämorrhagischem SA, während vierzehn eine Hemiparese (davon vier mit Epilepsie) aufwiesen (72).

Bei Patienten mit epileptischen Anfällen zeigt sich bei Abend et al. in allen Fällen eine Kombination mit einem fokalen neurologischen Defizit (100 % Hemiparese, 38 % kognitive Defizite, 15 % Dysarthrie/Aphasie) (57).

4.3.2. Funktionelles Outcome

Das untersuchte Patientenkollektiv zeigte ein signifikant besseres funktionelles Outcome bei

- uneingeschränkter Kognition
- unbeeinträchtigter Sprache
- fehlender Epilepsiemaniifestation
- Fehlen von Komplikationen im Rahmen des SA-Ereignisses
- Patienten mit initial ischämischem SA
- Patienten mit linksseitigem SA
- Patienten ohne initiale faziale Parese

Nach den Ergebnissen von Cnossen et al. ist neben Fieber und dem Alter bei kindlichem ischämischem SA auch die betroffene Seite mit einer signifikanten Reduktion des Outcomes und der hrQoL verbunden (81). Dies zeigte sich auch in der Nachuntersuchung mit einem signifikant besseren funktionellen Outcome bei linksseitigem kindlichem SA.

4.4. Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.4.1. Definitionen für gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein multidimensionales Konstrukt und umfasst körperliche, emotionale, mentale, soziale und verhaltensbezogene Komponenten des Wohlbefindens und der Funktionsfähigkeit aus subjektiver Sicht. Für Kinder und Jugendliche sind zusätzlich zum Beispiel die Dimensionen Selbstwahrnehmung/Selbstwert, die wahrgenommene Qualität der Beziehung zu Eltern oder Freunden, sowie das schulische Wohlbefinden relevant (63).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität beschreibt die Gesundheit und das Wohlbefinden aus der individuellen Perspektive der betroffenen Person in ihrem kulturellen Kontext. Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann dabei helfen, Gruppen oder Personen zu identifizieren, die ein höheres Risiko für Gesundheitsprobleme aufweisen (64).

4.4.2. KINDL

- Selbstbeurteilungsgruppe: ischämischer SA signifikant höhere Mittelwerte in den Dimensionen total quality of life 100, körperliches Wohlbefinden 100 und Selbstwert 100
- Selbstbeurteilungsgruppe mit Epilepsie signifikant niedrigere hrQoL
- Fremdbeurteilungsgruppe mit Epilepsie ohne signifikanten Unterschied der hrQoL

Interessanterweise weisen die Patienten in der Selbstbeurteilungsgruppe signifikant höhere Mittelwerte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den Dimensionen total quality of life, körperliches Wohlbefinden und Selbstwert auf als die Vergleichsgruppe in der KIGGS-Studie (43).

Ein möglicher Erklärungsansatz wäre, dass die Kinder nach einem Akutereignis, das ihr Leben erheblich verändert hatte, nun insgesamt eine positivere Einstellung zu sich selbst und ihrem Körper besitzen. Hier ist vor allem der Anteil an Patienten betroffen, die sich verhältnismäßig gut erholt haben und im Vergleich zur Fremdbeurteilungsgruppe an weniger Folgeschäden leiden.

Patienten mit einer stärker ausgeprägten kognitiven Einschränkung hatten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität, könnten sich der eigenen Defizite also nicht in dem Maße bewusst sein wie Patienten mit einer geringeren kognitiven Einschränkung. Ein weiterer Erklärungsversuch könnte sein, dass die o.g. Patientengruppe einen höheren Anteil an psychischen Komorbiditäten aufweist, wie beispielsweise Erhart et al. im Bundesgesundheitsblatt 2011 veröffentlichten: „Chronisch somatisch Kranke und Nicht Kranke mit psychischen Problemen berichten über die niedrigste gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (82).

Es finden sich in der ischämischen SA-Gruppe in folgenden Dimensionen signifikant höhere Mittelwerte: total quality of life 100, körperliches Wohlbefinden 100 und Selbstwert 100. Dieses Ergebnis spiegelt das tendenziell bessere motorische und signifikant bessere funktionelle Outcome wider. Ein besseres neurologisches Outcome scheint in dieser Untersuchung mit einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität einherzugehen.

Eine verminderte hrQoL ist nach den Ergebnissen der KIGGS-Studie (43) bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen oder Behinderungen gegeben. Allerdings findet sich ein möglicher Bias wegen der positiveren Antworten im Rahmen des direkten Telefoninterviews im Vergleich zu einem schriftlichen Interview (79). Ein weiterer Einflussfaktor könnte in der Nachuntersuchung eines bereits untersuchten (wenn auch nicht bzgl. der hrQoL) Patientenkollektivs liegen.

Bei gleichzeitig vorliegender Epilepsie fand sich eine signifikant niedrigere hrQoL in der Selbstbeurteilungsgruppe, während in der Fremdbeurteilungsgruppe kein signifikanter Unterschied bestand.

Dies könnte darauf hinweisen, dass ab einem höheren kognitiven und funktionell-motorischen Defizit nach kindlichem SA eine zusätzliche chronische Erkrankung, wie in diesem Fall eine Epilepsie, einen geringeren negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität aufweist im Vergleich zu einem Patientenkollektiv mit geringeren funktionell-motorischen Defiziten und einer geringeren kognitiven Einschränkung. Die konsequente antiepileptische Therapie bei gleichzeitiger Epilepsie würde in diesem Fall nicht im Vordergrund stehen, um eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erreichen. Für eine Verringerung der Anfallsfrequenz wurde wieder-

holt im Untersuchungskollektiv leitliniengerecht eine individuelle Ausdosierung der antiepileptischen Medikation mit anschließender Kombination mehrerer Antikonvulsiva durchgeführt. Bei einer Kombination verschiedener Medikamente steigt allerdings auch die Wahrscheinlichkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die wiederum negative Einflüsse auf die hrQoL haben könnten.

Aufgrund des einschneidenden Ereignisses eines kindlichen SA sehen sich die betroffenen Eltern mit zusätzlichen „emotionalen, intrafamiliären und alltagspraktischen ...“ (65) Herausforderungen konfrontiert. Eine mögliche Erhebung der familiären Belastung ist die FaBel-11-Skala. Mithilfe dieses Kurzfragebogens (11 Items) ist in einer Untersuchung von Dehn et al. eine signifikant höhere familiäre Belastung (Eltern epilepsiekranker Kinder mit einer hohen Anfallshäufigkeit, 40.4 % mit mindestens einem Anfall täglich) für folgende Konstellationen nachgewiesen worden:

- mindestens zwei verschiedene antiepileptisch wirksame Medikamente
- Unzufriedenheit mit der medikamentösen Wirksamkeit
- Stärke der subjektiv eingeschätzten unerwünschten Arzneimittelwirkung (65).

Folgende vier Variablen werden in einer Untersuchung von Dehn et al. herausgearbeitet, die eine Verstärkung der psychosozialen Belastung von Eltern mit epilepsieerkrankten Kindern zeigt: alltägliche pflegerische Versorgung des Kindes, epileptische Anfälle des Kindes, belastende Kontakte mit Krankenkasse und bzw. oder öffentlichen Ämtern, hohe Anfallsfrequenz im vergangenen Halbjahr (66).

4.4.3. Wohnsituation/Schule

Das Patientenkollektiv zeigte abhängig von dem entsprechenden motorischen und funktionellen Outcome nach kindlichem SA eine zu erwartende Verteilung bezüglich der besuchten Schulform:

- höhere Schulform bei gleichzeitig höheren Ergebnissen des BI und mRS
- niedrigere Schulform bei gleichzeitigem Auftreten von Komplikationen im Rahmen des initialen SA-Ereignisses
- niedrigere Schulform assoziiert mit höherer Rate an Epilepsiepatienten und vermehrter Anfallsaktivität

Im direkten Vergleich der Patienten mit einem Gesamtkollektiv aller Schüler bundesweit aus dem Schuljahr 2011/2012 zeigt sich eine bereits zu erwartende Verschiebung der besuchten Schulform in Abhängigkeit des neurologischen Outcomes. Negative Einflussfaktoren auf das Outcome (indirekter Rückschluss anhand der besuchten Schulform) könnten daher eine Epilepsie, der Aktivitätsgrad der Epilepsie, ein initial bestandenes neuropsychologisches Defizit, das motorische und funktionelle Outcome, sowie im Rahmen des initialen SA-Ereignisses eingetretene Komplikationen sein.

5. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein im Jahre 2004 ursprünglich untersuchtes Patientenkollektiv mit der initialen Fragestellung „welche Faktoren eine Epilepsie nach kindlichem Insult begünstigen“ (2, S.84) retrospektiv untersucht.

Ziel der Nachuntersuchung war es, das motorische und funktionelle Langzeit-Outcome nach durchschnittlich 16 Jahren post insultem zu erheben, die aktuelle gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erfassen und die Patientengruppe mit Epilepsiemanifestation zusätzlich gesondert zu betrachten.

Die bisherigen Untersuchungen enden meist nach maximal fünf Jahren. Deshalb wurde dieses Patientenkollektiv nach 15.98 Jahren retrospektiv mittels Telefoninterviews nachuntersucht, um mögliche Veränderungen im weiteren Verlauf auf die Lebensqualität und zusätzliche Epilepsiemanifestationen zu erfassen sowie mögliche Risikokonstellationen zu finden.

Die Telefoninterviews erfolgten nach Aktenstudium anhand eines Anamnesebogens mit dem Ziel eines möglichst umfassenden aktuellen Statusberichtes und der Erfassung wichtiger Ereignisse im Krankheitsverlauf. Für die Erhebung des motorischen Outcomes wurde der modifizierte Rankin-Score (zur Erhebung des Ausmaßes der motorischen Behinderung nach kindlichem Schlaganfall) verwendet und für die Erhebung des funktionellen Outcomes die überarbeitete Form des Hamburger Einstufungsmanuale zum Barthel Index (hier werden neben den klassischen Kategorien Nahrungsaufnahme, Transfer, Mobilität, Treppensteigen, Be- und Entkleiden, Blasen- und Darmkontrolle, auch Hilfsmittel wie beispielsweise eine PEG-Sonde berücksichtigt). Für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die entsprechenden Daten anhand des validierten und revidierten KINDL-R Fragebogens erhoben. Dieser Fragebogen besteht aus 24 Items die sechs Dimensionen zugeordnet werden: körperliches Wohlbefinden, psychisches Wohlbefinden, Selbstwert, Familie, Freunde und Schule bzw. Arbeit.

Outcome:

Durchschnittlich fand sich ein modifizierter Rankin Score von 1.86, in den Subgruppen Ischämie 1.66 und Blutung 2.42. Signifikant häufiger waren Patienten nach dem

Schlaganfallereignis motorisch abhängiger, wenn es zu einer initialen faziale Parese kam. Patienten mit Epilepsie entwickelten signifikant häufiger eine motorische Abhängigkeit und Epilepsiepatienten mit einer Anfallsfreiheit von mindestens fünf Jahren zeigten signifikant häufiger eine motorische Unabhängigkeit. Tendenziell fand sich ein besseres motorisches Outcome bei Ischämie im Vergleich zu Blutungen.

Bei Betrachtung des funktionellen Outcomes zeigte sich ein signifikant besseres Ergebnis bei Patienten mit uneingeschränkter Kognition, uneingeschränkter Sprache, ausbleibender Epilepsiemaniifestation oder Anfallsfreiheit von mindestens fünf Jahren bei Epilepsiepatienten, Fehlen von Komplikationen im Rahmen des initialen Schlaganfallereignisses, bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall im Vergleich zu intrakraniellen Blutungen

Epilepsie:

bei 19 der insgesamt 49 Patienten entwickelte sich im Verlauf eine Epilepsie, wobei eine aktive Epilepsie bei zehn der 19 Patienten vorlag (definiert als mindestens ein epileptischer Anfall innerhalb der letzten fünf Jahre). Durchschnittlich manifestierte sich eine Epilepsie nach vier Jahren. Bei drei der 19 Epilepsiepatienten trat sie allerdings erst nach elf bis dreizehn Jahren auf. Sieben Patienten hatten einen Frühanfall (epileptischer Anfall innerhalb der ersten zwei Tage nach dem Schlaganfall) und 6/7 Patienten waren maximal neun Jahre alt. Alle drei Patienten mit der Komplikation Ventrikeleinbruch bei einer intrazerebralen Blutung entwickelten im weiteren Verlauf eine aktive Epilepsie im Abstand von maximal sieben Monaten. Bei allen Patienten mit einer Tetraparese entwickelte sich eine aktive Epilepsie (6/6). Bei Patienten mit Epilepsie fanden sich signifikant häufiger kognitive Defizite.

hrQoL:

Die Ergebnisse wurden getrennt nach Fremdbeurteilung durch die Eltern und Betreuer, sowie nach Selbstbeurteilung durch die Patienten durchgeführt. Wenn weniger als 70 % ausgefüllt wurde, konnte der Bogen oder einzelne Dimensionen nicht für die Auswertung verwendet werden. In der Dimension Schule fanden sich signifikant höhere Werte in der Fremdbeurteilungsgruppe bei Patienten mit Ischämie, wobei hier ein Selektions-Bias vorlag, da jeder zweite Patient in der Subgruppe ICB aufgrund erheblicher kognitiver Defizite keinen Unterricht erhielt und somit nicht in die Auswertung aufgenommen wurde. In der Selbstbeurteilungsgruppe zeigten sich allgemein höhere Mit-

telwerte und signifikant höhere Werte bei Patienten mit Ischämie in den Dimensionen total quality of life, körperliches Wohlbefinden und Selbstwert. Bei Patienten mit Epilepsie fand sich in der Fremdbeurteilungsgruppe kein signifikanter Unterschied zu Patienten mit und ohne Epilepsie, während in der Selbstbeurteilungsgruppe eine signifikant schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit Epilepsie auftrat.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Williams AN, Kirkham FJ. Childhood stroke, stroke-like illness and cerebrovascular disease. *Stroke* 2004; 35 supplement 1:311
- (2) Steinlin M, Kaufmann F, Fuhrer K, Strozzi S. Aktuelle Neuropädiatrie 2004. Novartis Pharma Verlag 2005: 84-87
- (3) Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference, New York, 19-22 June, 1946; signed on 22 July 1946 by the representatives of 61 States (Official Records of the World Health Organization, no. 2, p. 100) and entered into force on 7 April 1948
- (4) Rajmil L, Herdman M, Fernandez de Sanmamed MJ, Detmar S, Bruil J, Ravens-Sieberer U, Bullinger M, Simeoni MC, Auquier P. Generic health-related quality of life instruments in children and adolescents: a qualitative analysis of content. *J Adolesc Health* 2004 Jan; 34(1): 37-45
- (5) Ringelstein EB, Nabavi D. Der ischämische Schlaganfall. *Klinische Neurologie*. Stuttgart: Kohlhammer, 2007: 11-20
- (6) Hauser SL, Josephson SA. *Harrisons Neurologie*. ABW Wissenschaftsverlag in Zusammenarbeit mit der Charite 2012: 297-342
- (7) Grehl H, Reinhardt F. *Checkliste Neurologie*, 3. Auflage 2005 Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- (8) Diener HC, Putzki N. *Leitlinien für die Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Hirnvenen- und Sinusvenenthrombosen*. Stuttgart: Thieme 2008
- (9) Giroud M, Lemesle M, Gouyon JB, Nivelon JL, Milan C, Dumas R: Cerebrovascular disease in children under 16 years of age in the city Dijon, France: a study of incidence and clinical features from 1985 to 1993. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1343-1348

- (10) deVeber G, Roach ES, Riela AR, Witznitzer M: Stroke in children: recognition, treatment and future directions. *Semin Pediatr Neurol* 2000; 7: 309-317
- (11) Roach ES: Etiology of stroke in children. *Semin Pediatr Neurol* 2000; 7: 244-260
- (12) Mumenthaler M. und Mattle H.: *Grundkurs Neurologie*, 2002 Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- (13) Statistisches Bundesamt. *Statistisches Jahrbuch 2005 für die Bundesrepublik Deutschland*. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt 2005
- (14) deVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, Camfield CS, David M, Humphreys P, Langevin P, MacDonald EA, Gillett J, Meaney B, Shevell M, Sinclair DB, Yager J. Cerebral sinus venous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001; 345(6): 417-423
- (15) Gordon A, Barnes C, Mackay M. Paediatric Stroke: the need for interdisciplinary models of care. *J Paediatr Child Health*. 2009 May; 45(5): 243-245
- (16) Eschenfelder ChC, Zeller JA, Stिंगele R. Schlaganfall - Ursachen und Klassifikation. *Hämostaseologie* 4/2006. Schattauer GmbH
- (17) Ganesan V, Kirkham F. Stroke and cerebrovascular disease in childhood. *International Review of Child Neurology Series* 2011
- (18) Loscalzo J, Möckel M. *Harrisons Kardiologie*. ABW Wissenschaftsverlag in Zusammenarbeit mit der Charité 2012: 257-385
- (19) Epaulard O, Roch N, Potton L, Pavese P, Brion JP, Stahl JP. Infective endocarditis-related stroke: diagnostic delay and prognostic factors. *Scand J Infect Dis*. 2009; 41(8): 558-562
- (20) Cramer SC, Rordorf G, Maki JH, Kramer LA, Grotta JC, Burgin WS, Hinchey JA, Benesch C, Furie KL, Lutsep HL, Kelly E, Longstreth WT Jr. Increased pelvic vein

thrombi in cryptogenic stroke: results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) study. *Stroke* 2004; 35: 46-50

(21) Hellmann M, Hallek M, Scharrer I. Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura. *Der Internist* 2010 Sept: 1136-1144

(22) Pötzsch B. FV-Leiden- und Prothrombin-G20210A-Mutation. *Medizinische Genetik* 2008 Feb: 218-222

(23) Ikeda K, Iwasaki Y, Kashidara H, Hosozawa K, Anan K, Tamura M, Satoyoshi E, Ikeda H. Adult moyamoya disease in the asymptomatic Japanese population. *J Clin Neurosci* 2006; 13: 334-338

(24) Yonekawa Y, Ogata N, Kaku Y, Taub E, Imhof HG. Moyamoya disease in Europe, past and present status. *Clin Neurol Neurosurg* 1997; 99 (Suppl. 2): 61-64

(25) Kraemer M, Heienbrok W, Berlit P. Moyamoya disease in Europeans. *Stroke* 2008; 39: 3193-3200

(26) Koga Y, Povalko N, Nishioka J, Katayama K, Kakimoto N, Matsuishi T. MELAS and L-arginine therapy: pathophysiology of stroke-like-episodes. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1201: 104-110

(27) Majamaa K, Turkka J, Kärppä M, Winqvist S, Hassinen IE. The common MELAS-mutation A3243G in mitochondrial DNA among young patients with an occipital brain infarct. *Neurology* 1997; 49(5): 1331-1334

(28) Thomas L. Labor und Diagnose. TH-Books, 7. Auflage 2008; S: 834-839

(29) Germain D. Ehlers-Danlos-syndrome Type IV. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007, 2:32, published: 19 July 2007

(30) Emam AT, Ali AM, Babikr MA. Childhood stroke in Eastern Province, KSA: pattern, risk factors, diagnosis and outcome. *Acta Paediatr.* 2009 Oct; 98(10): 1613-1619

- (31) Poeck K, Hacke W. Neurologie. Heidelberg, Berlin: Springer, 2010
- (32) Delsing BJ, Catsman-Berrevoets CE, Appel IM. Early prognostic indicators of outcome in ischemic childhood stroke. *Pediatr Neurol*. 2001 Apr; 24(4): 283-289
- (33) Sträter R, Becker S, von Eckardtstein A. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood - a 5-year follow-up study. *Lancet* 2002; 360:1540-1545
- (34) Hauser WA. Epidemiology of epilepsy in children. *Neurosurg Clin N AM* 1995 Jul; 6(3): 419-429
- (35) Chadehumbe MA, Khatri P, Khoury JC, Alwell K, Szaflarski JP, Broderick JP, Kissela BM, Kleindorfer DO. Seizures are common in the acute setting of childhood stroke: a population-based study. *J Child Neurol*. 2009 Jan; 24(1): 9-12
- (36) Klepper J, Leiendecker B. Ketogene Diät bei therapierefraktärer Epilepsie im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2011 Jul; 159: 739-744
- (37) Scherrmann J, Hoppe C, Kuczaty S, Sassen R, Elger CE. Vagusnerv-Stimulation: neuer Behandlungsweg therapieresistenter Epilepsien und Depressionen. *Dtsch Arztebl* 2001; 98(15): 55
- (38) Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51: 1069-1077
- (39) Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001 Aug; 345(5): 311-318
- (40) Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005 May; 128(Pt 5): 1188-1198

- (41) Ravens-Sieberer U, Bullinger M. Assessing health related quality of life in chronically ill children with the German KINDL: first psychometric and content-analytical results. *Quality of Life Research*, Vol. 4, No 7
- (42) Ravens-Sieberer U. Der Kindl-R Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen - Revidierte Form. *Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden*. Edited by E ISJKAB. Göttingen , Hogrefe; 2003:184-88.
- (43) Ravens-Sieberer U, Ellert U, Erhart M. Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 2007; 50: 810-818
- (44) Perkins E, Stephens J, Xiang H, Lo W. The cost of pediatric stroke acute care in the United States. *Stroke* 2009 Aug; 40(8): 2820-2827
- (45) Golomb M., Fullerton H., Nowak-Gottl U., deVeber G.: Male Predominance in Childhood Ischemic Stroke – Findings from the International Pediatric Stroke Study. *Stroke* 2009; 40: 52-57
- (46) Mallick AA, O`Callaghan FJK. Risk factors and treatment outcomes of childhood stroke. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2010; 10(8): 1331-1346
- (47) Gordon A, Barnes C, Mackay M. Paediatric Stroke: the need for interdisciplinary models of care. *J Paediatr Child Health*. 2009 May; 45(5): 243-245
- (48) Lanthier S, Carmant L, David M, Labrisseau A, DeVeber G. Stroke in Children: the coexistence of multiple risk factors predict poor outcome. *Neurology* 2000; 54(2): 371-378
- (49) Sträter R, Becker S, vonEckhardtstein A: Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood – a 5-year follow-up study. *Lancet* 2002; 360:1540-45

- (50) Ganesan V, Prengler M, Wade A, Kirkham FJ. Clinical and radiological recurrence after childhood arterial ischemic stroke. *Circulation* 2006; 114: 2170-7
- (51) Lee J, Croen LA, Lindan C, Nash KB, Yoshida CK, Ferriero DM, Barkovich AJ, Wu YW. Predictors of outcome in perinatal arterial stroke: a population-based study. *Ann Neurol*. 2005 Aug; 58(2):303-8
- (52) Golomb MR, Garg BP, Carvalho KS et al. (2007) Perinatal stroke and the risk of developing childhood epilepsy. *J Pediatr* 151: 409-413, 413e401-413e402
- (53) Singh RK, Zecavati N, Singh J, Kaulas H, Nelson KB, Dean NP, Gaillard WD, Carpenter J. Seizures in acute childhood stroke. *J Pediatr* 2012; 160: 291-296
- (54) Gilad R, Boaz M, Dabby R, Sadeh M, Lampl Y. Are post intracerebral hemorrhage seizures prevented by anti-epileptic treatment? *Epilepsy Res*. 2011; 95:227-231
- (55) Sykes L, Wood E, Kwan J. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 24; 1:CD005398. doi:10.1002/14651858.CD005398.pub3
- (56) Beslow LA, Abend NS, Gindville MC, Bastian RA, Licht DJ, Smith SE, Hillis AE, Ichord RN, Jordan LC. Pediatric intracerebral hemorrhage: acute symptomatic seizures and epilepsy. *JAMA Neurol* 2013 Apr; 70(4): 448-454
- (57) Abend NS, Beslow LA, Smith SE, Kessler SK, Vossough A, Mason S, Agner S, Licht DJ, Ichord RN. Seizures as a presenting symptom of acute arterial ischemic stroke in childhood. *J Pediatr* 2011; 159(3): 479-483
- (58) Wusthoff CJ, Kessler SK, Vossough A, Ichord R, Zelonis S, Halperin A, Gordon D, Vargas G, Licht DJ, Smith SE. Risk of later seizure after perinatal arterial ischemic stroke: a prospective cohort study. *Pediatrics* 2011 Jun; 127(6):e1550-7
- (59) Delsing BJ, Catsman-Berrevoets CE, Appel IM. Early prognostic indicators of outcome in ischemic childhood stroke. *Pediatr Neurol*. 2001 Apr; 24(4): 283-289

- (60) Westmacott R, Askalon R, MacGregor D, Anderson P, Deveber G. Cognitive outcome following unilateral arterial ischemic stroke in childhood: effects of age at stroke and lesion location. *Dev Med Child Neurol* 2010 Apr; 52(4): 386-393
- (61) Simma B, Martin G, Müller T, Huemer M. Risk factors for pediatric stroke: consequences for therapy and quality of life. *Pediatr Neurol* 2007 Aug; 37(2): 121-126
- (62) Rinkel GJE, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol* 10/2011: 349-356
- (63) Rajmil L, Herdman M, Fernandez de Sanmamed MJ, Detmar S, Bruil J, Ravens-Sieberer U, Bullinger M, Simeoni MC, Auquier P. Generic health-related quality of life instruments in children and adolescents: a qualitative analysis of content. *J Adolesc Health* 2004 Jan; 34(1): 37-45
- (64) Ravens-Sieberer U, Gosch A, Abel T, Auquier P, Bellach BM, Bruil J, Dür W, Power M, Rajmil L. Quality of life in children and adolescents: a European public health perspective. *Soz Präventivmed* 2001; 46(5): 294-302
- (65) Lehn LB, Korn-Merker E, Pfäfflin M, Fischbach H, Frantz M, Hauser A, Ravens-Sieberer U, May TW. The impact on family scale: psychometric analysis of long and short forms in parents of children with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014 Mar; 32: 21-26
- (66) Dehn LB, Korn-Merker E, Pfäfflin M, Fischbach H, Frantz M, Hauser A, May W. Einflussfaktoren der psychosozialen Belastungen von Eltern anfallskranker Kinder. *Neuropädiatrie in Klinik und Praxis* 04/2013; 12(2): 81-87
- (67) Steinmetz H. Spontane Subarachnoidalblutung. *Nervenarzt*. Springer-Verlag 2012 Feb; 83: 785-793
- (68) Fullerton HJ, Wu YW, Sidney S, Johnston SC. Recurrent hemorrhagic stroke in children: a population-based cohort study. *Stroke* 2007; 38(10): 2658-2662
- (69) Hamburger Einstufungsmanual zum Barthel Index

<https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/systematik/hamburger-manual-nov2004.pdf>

(70) Fullerton HJ, Wu YW, Zhao S, Johnston SC. Risk of stroke in children: ethnic and gender disparities. *Neurology* 2003; 61(2): 189-194

(71) Meyer-Heim AD, Boltshauser E. Spontaneous intracranial haemorrhage in children: aetiology, presentation and outcome. *Brain Dev* 2003; 25(6): 416-421

(72) Blom I, De Schryver EL, Kapelle LJ, Rinkel GJ, Jennekens-Schinkel A, Peters AC. Prognosis of haemorrhagic stroke in childhood: a long-term follow-up study. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45(4): 233-239

(73) Al-Jarallah A, Al-Rifai MT, Riela AR, Roach ES. Nontraumatic brain hemorrhage in children: etiology and presentation. *J Child Neurol* 2000; 15(5): 284-289

(74) Hourihan MD, Gates PC, McAllister VL. Subarachnoid hemorrhage in childhood and adolescence. *J Neurosurg* 1984; 60(6): 1163-1166

(75) De Ribaupierre S, Rilliet B, Cotting J, Regli L. A 10-year experience in paediatric spontaneous cerebral hemorrhage: which children with headache need more than a clinical examination? *Swiss Med Wkly* 2008; 138: 59-69

(76) Ertl-Wagner B. Pädiatrische Neuroradiologie. Springer Berlin-Heidelberg-New York-Tokio 2007: 188-190

(77) Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51(4): 676-685

(78) Steiger HJ, Hänggi D, Assmann B, Turowski B. Zerebrale Angiopathien als Ursache von ischämischen Schlaganfällen im Kindesalter. *Dtsch Arztebl* 2010; 107(48)

(79) Ravens-Sieberer U, Erhart M, Wetzel R, Krügel A, Brambosch A. Phone respondents reported less mental health problems whereas mail interviewee gave higher physical health ratings. J Clin Epidemiol 61: 1056 – 1060

(80) Bigi S, Fischer U, Wehrli E, Mattle HP, Boltshauser E, Bürki S, Jeanatte PY, Fluss J, Weber P, Nedeltchev K, El-Koussy M, Steinlin M, Arnold M. Acute ischemic stroke in children versus young adults. Ann Neurol 2011; 70: 245-254

(81) Cnossen MH, Aarsen FK, VanDenAkker SL, Danen R, Appel IM, Steyerberg EW, Catsman-Berrevoets CE. Pediatric arterial ischemic stroke: functional outcome and risk factors. Dev Med Child Neurol 2010 Apr; 52(4): 394-399

(82) Erhart M, Weimann A, Bullinger M, Schulte-Markwort M, Ravens-Sieberer U. Psychische Komorbidität bei chronisch somatischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Bundesgesundheitsbl. 2011; 54: 66-74

Internet (zuletzt kontrolliert und aufgerufen am 20.08.2016, 21.00-21:45 Uhr):

(Internet 1)

[http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=DE&data_id=3383&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Protein-C-Man-gel&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite\(n\)/Krankheitsgruppe=Hereditare-Thrombophilie-durch-kongenitalen-Protein-C-Mangel&title=Hereditare-Thrombophilie-durch-kongenitalen-Protein-C-Mangel&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=DE&data_id=3383&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Protein-C-Man-gel&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite(n)/Krankheitsgruppe=Hereditare-Thrombophilie-durch-kongenitalen-Protein-C-Mangel&title=Hereditare-Thrombophilie-durch-kongenitalen-Protein-C-Mangel&search=Disease_Search_Simple)

(Internet 2)

[http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=DE&data_id=5517&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Anti-Phospholipid-Antikörper-Syndrom&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite\(n\)/Krankheitsgruppe=Anti-Phospholipid-Syndrom--Anti-Phospholipid-Antikörper-Syndrom-](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=DE&data_id=5517&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Anti-Phospholipid-Antikörper-Syndrom&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite(n)/Krankheitsgruppe=Anti-Phospholipid-Syndrom--Anti-Phospholipid-Antikörper-Syndrom-)

[&title=Anti-Phospholipid-Syndrom--Anti-Phospholipid-Antikörper-Syndrom-
&search=Disease_Search_Simple](#)

(Internet 3)

[http://www.orpha.net/consor/cgi-
bin/Disease_Search.php?Ing=DE&data_id=3497&Disease_Disease_Search_disea
seGroup=Von-Willebrand-
Syn-
drom&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite\(n\)/Krankheitsgru
ppe=Von-Willebrand-Syndrom&title=Von-Willebrand-
Syndrom&search=Disease_Search_Simple](#)

(Internet 4)

[http://www.orpha.net/consor/cgi-
bin/Disease_Search.php?Ing=DE&data_id=13895&Disease_Disease_Search_dise
aseGroup=Hamophilie-
A&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite\(n\)/Krankheitsgruppe
=Hamophilie-A&title=Hamophilie-A&search=Disease_Search_Simple](#)

(Internet 5)

[http://www.orpha.net/consor/cgi-
bin/Disease_Search.php?Ing=DE&data_id=13896&Disease_Disease_Search_dise
aseGroup=Hamophilie-
B&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite\(n\)/Krankheitsgruppe
=Hamophilie-B&title=Hamophilie-B&search=Disease_Search_Simple](#)

(Internet 6)

[http://www.orpha.net/consor/cgi-
bin/Disease_Search.php?Ing=DE&data_id=109&Disease_Disease_Search_diseas
eGroup=Marfan-
Syn-
drom&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite\(n\)/Krankheitsgru
ppe=Marfan-Syndrom&title=Marfan-Syndrom&search=Disease_Search_Simple](#)

(Internet 7)

<http://www.ojrd.com/content/2/1/28>

(Internet 8)

[http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=4042&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Ehlers-Danlos-Syndrom-Typ-4&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite\(n\)/Krankheitsgruppe=Ehlers-Danlos-Syndrom--vaskularer-Typ--Ehlers-Danlos-Syndrom-Typ-4-&title=Ehlers-Danlos-Syndrom--vaskularer-Typ--Ehlers-Danlos-Syndrom-Typ-4-&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=4042&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Ehlers-Danlos-Syndrom-Typ-4&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite(n)/Krankheitsgruppe=Ehlers-Danlos-Syndrom--vaskularer-Typ--Ehlers-Danlos-Syndrom-Typ-4-&title=Ehlers-Danlos-Syndrom--vaskularer-Typ--Ehlers-Danlos-Syndrom-Typ-4-&search=Disease_Search_Simple)

(Internet 9)

https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400137004.pdf?__blob=publicationFile

(Internet 10)

<http://www.kindl.org/deutsch/manual/>

(Internet 11)

<http://www.kindl.org/deutsch/auswertung/>

(Internet 12)

<http://www.kindl.org/deutsch/fragebögen/>

(Internet 13)

Leitlinien der Gesellschaft für Neuropädiatrie. Diagnostische Prinzipien bei Epilepsie im Kindesalter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/022-007.html>

(Internet 14)

Statistisches Bundesamt Schuljahr 2011/2012.

<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/BildungForschungKultur/Schulen/Tabellen/AllgemeinBildendeBeruflicheSchulenSchulartenSchueler.html>

7. Anhang

7.1. Fragebogen zur Erhebung der Anamnese

Langzeit-Outcome und gesundheitsbezogene Lebensqualität mit besonderem Augenmerk auf die Entstehung von Epilepsien nach kindlichem Schlaganfall

Interviewleitfaden

numerischer Code

Datum und Uhrzeit

Interviewer

Agenda des Fragebogens

- I. Zielsetzung des Interviews
- II. (Familien-) Anamnese
- III. Krankheitshistorie
- IV. Krankheitsverlauf nach 2003
- V. Therapie der Epilepsie
- VI. Persönliche Entwicklung

I. Zielsetzung des Interviews

Warum rufe ich an?

- Doktorarbeit zum Thema: Verlauf und Entwicklung Ihres Kindes nach Schlaganfall und dabei insbesondere Auftreten und Entwicklung einer Epilepsie
- Ihr Kind hatte einen Schlaganfall – deshalb wäre ich Ihnen sehr dankbar, wenn Sie sich die Zeit nehmen würden, Fragen hierzu zu beantworten
- Das Interview wird ca. 30 Minuten dauern
- Fokus der Fragestellungen: Was ist in der Zwischenzeit passiert – wie geht es dem Kind

Was wird in der Doktorarbeit untersucht?

- Fragestellungen sind: nachdem Ihr Kind einen Schlaganfall hatte und gegebenenfalls einen epileptischen Anfall hatte, wird untersucht ...
 - Sind neue Schlaganfälle aufgetreten?
 - Sind neue Epilepsien seit dem letzten Schlaganfall-Ereignis aufgetreten?
 - Wie ist der Verlauf der Epilepsie?

Haben Sie noch Fragen?

- Bevor wir mit dem Interview beginnen: haben Sie noch Fragen?
 - *Was passiert mit den Ergebnissen?* Die Ergebnisse werden in einer international angesehenen medizinischen Fachzeitschrift veröffentlicht
 - *Wie wird die Anonymität der Interviewpartner/Patienten gewahrt?* Die Ergebnisse werden nicht auf Ebene einzelner Patienten, sondern ausschließlich im Kollektiv veröffentlicht – darüber hinaus wird die Identität der teilnehmenden Patienten (Name, Geburtsdatum etc.) nicht veröffentlicht
 - Jede einzelne Frage dürfen Sie auch mit „keine Angabe“ beantworten

II. (Familien-) Anamnese

1 **Geburtsjahr:** _____

2 **Geschlecht** männlich ☐ weiblich ☐

3 **Risikofaktoren Insult** ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐

3a Wenn ja: familiäre Disposition ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐

3b Wenn ja: Infektion ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐

3c Wenn ja: Vaskulitis ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐

3d Wenn ja: Angiodysplasien ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐

3e Wenn ja: Stoffwechselerkrankungen ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐

3f Wenn ja: Kardiovaskuläre Ursache ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐

3g Wenn ja: Sonstige ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
bitte angeben: _____

4 **Risikofaktoren Epilepsie** ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐

4a Wenn ja: familiäre Disposition ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐

4b Wenn ja: xxx ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐

4c Wenn ja: xxx ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐

4d Wenn ja: Sonstige (xxx, etc.) ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
bitte angeben: _____

5 **Ätiologie Schlaganfall**

III. Krankheitsgeschichte

1 Datum 1. Schlaganfall: _____

2 Epileptischer Anfall in Akutphase: ja ☐ nein ☐

2a Wenn ja: Datum 1. Anfall: _____

2b Abstand erster epileptischer Anfall zu Schlaganfall in Tagen

Frühanfall (bis 2 Tage) ☐ Spätanfall (> 2 Tage) ☐

2c Anfallsform: _____

3 Medikation

3a medikamentöse Schlaganfallprophylaxe? _____

3b Anfallstherapie in Akutphase? _____

3c aktuelle antikonvulsive Therapie? _____

IV. Krankheitsverlauf nach 2003

- | | | | | | |
|----------|---|-----------|----------|-------------|----------|
| 1 | Weitere Schlaganfälle? | ja | O | nein | O |
| 2 | Wenn weitere Schlaganfälle: wie viele? | | | | |
| 2a | Ischämische Schlaganfälle | ja | O | nein | O |
| 2b | Hämorrhagische Schlaganfälle | ja | O | nein | O |
| 3 | Therapie | ja | O | nein | O |
| 3a | Medikation > 5 | ja | O | nein | O |
| 3b | Wenn ja: welche?: _____ | | | | |

V. Therapie der Epilepsie

1	Therapie bis 2003	ja	O	nein	O
1a	Keine Therapie	ja	O	nein	O
1b	Medikamentöse Einfachtherapie	ja	O	nein	O
1c	Medikamentöse Kombinationstherapie	ja	O	nein	O
1d	Epilepsiechirurgie	ja	O	nein	O
1e	Ketogene Diät	ja	O	nein	O
1f	Nervus-Vagus-Stimulation	ja	O	nein	O
1g	Sonstige Therapie	ja	O	nein	O
2	Therapie ab 2004	ja	O	nein	O
2a	Keine Therapie	ja	O	nein	O
2b	Medikamentöse Einfachtherapie	ja	O	nein	O
2c	Medikamentöse Kombinationstherapie	ja	O	nein	O
2d	Epilepsiechirurgie	ja	O	nein	O
2e	Ketogene Diät	ja	O	nein	O
2f	Nervus-Vagus-Stimulation	ja	O	nein	O
2g	Sonstige Therapie	ja	O	nein	O

VI. Persönliche Entwicklung

1 Wo lebt das Kind

- | | | | | | |
|----|---|----|-----------------------|------|-----------------------|
| 1a | bei Eltern | ja | <input type="radio"/> | nein | <input type="radio"/> |
| 1b | Pflegeeinrichtung | ja | <input type="radio"/> | nein | <input type="radio"/> |
| 1c | betreutes Wohnen | ja | <input type="radio"/> | nein | <input type="radio"/> |
| 1d | sonstiges (eigene Wohnung/selbstständig etc.) | ja | <input type="radio"/> | nein | <input type="radio"/> |

2 Schulausbildung ja ☐ nein ☐

- | | | | | | |
|----|--|----|-----------------------|------|-----------------------|
| 2a | Gymnasium (Fachabitur, allg. Hochschulreife) | ja | <input type="radio"/> | nein | <input type="radio"/> |
| 2b | Realschule | ja | <input type="radio"/> | nein | <input type="radio"/> |
| 2c | Hauptschule | ja | <input type="radio"/> | nein | <input type="radio"/> |
| 2d | Sonstige (HPZ, Förderschule, etc.) | ja | <input type="radio"/> | nein | <input type="radio"/> |

3 Berufsausbildung ja ☐ nein ☐

- | | | | | | |
|----|--|----|-----------------------|------|-----------------------|
| 3a | Ausbildung (z.B. Lehre) | ja | <input type="radio"/> | nein | <input type="radio"/> |
| 3b | Weiterführende Schulbildung (z.B. FH, Uni) | ja | <input type="radio"/> | nein | <input type="radio"/> |
| 3c | Sonstige Ausbildung (z.B. Behindertenwerkstätte) | ja | <input type="radio"/> | nein | <input type="radio"/> |

4 Berufsausübung ja ☐ nein ☐

- | | | | | | |
|----|---------------------|----|-----------------------|------|-----------------------|
| 4a | Selbstständig | ja | <input type="radio"/> | nein | <input type="radio"/> |
| 4b | Nicht selbstständig | ja | <input type="radio"/> | nein | <input type="radio"/> |
| 4c | Arbeitslos | ja | <input type="radio"/> | nein | <input type="radio"/> |
| 4d | Nicht arbeitsfähig | ja | <input type="radio"/> | nein | <input type="radio"/> |

VII. Aktueller Befund

1 Neurologie

2 Freies Laufen ja ☐ nein ☐

2a Hilfsmittel? ja ☐ nein ☐

2b Wenn ja, welche? _____

2c GMFCS Level: _____

3 Kognition

3a keine Beeinträchtigung ja ☐ nein ☐

3b leichte Beeinträchtigung ja ☐ nein ☐

3c mittelschwere Beeinträchtigung ja ☐ nein ☐

3d schwere Beeinträchtigung ja ☐ nein ☐

4 Sprache

4a frei ja ☐ nein ☐

4b beeinträchtigt ja ☐ nein ☐

4c keine ja ☐ nein ☐

5 Sonstiges

7.2. Lebenslauf

7.2.1. Persönliche Daten

Name: Sebastian Kutschker
Geburtsdatum: 21.05.1979
Geburtsort: München
Wohnort: 83512 Wasserburg am Inn
Straße: Pfeffingerweg 9
Telefon: 08071-920767
Email: Sebastian.Kutschker@gmx.de
Homepage: <http://www.Praxis-Kutschker.de>
Familienstand: verheiratet mit Christine Dorothea
Kinder: Niklas (7J.) und Madita (6J.)

7.2.2. Beruflicher Werdegang

September 2013 - heute Gemeinschaftspraxis Dr. med. Dieter Kutschker und
 Sebastian Kutschker
 Bahnhofstrasse 11, 83543 Rott am Inn
Mai 2007 - September 2013 Facharztausbildung Allgemeinmedizin

7.2.3. Akademische Laufbahn

Oktober 2000 - April 2007 Georg-August-Universität Göttingen
 Medizinstudium

7.2.4. Schulbildung

September 1985 - Juni 1999 Grundschule Rott am Inn
 Luitpold-Gymnasium Wasserburg
 Abschluss: Abitur

7.3. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt an erster Stelle meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Steffen Berweck und meinem zusätzlichen Betreuer Prof. Dr. med. Gerhard Kluger. Sie standen mir während des Entstehungsprozesses der Doktorarbeit mit Rat und Tat jederzeit zur Seite. Ohne ihre Anleitung und Beharrlichkeit wäre diese Arbeit nicht zu realisieren gewesen.

Außerdem danke ich Fr. Dr. med. Celina Steinbeis-von Stülpnagel für die bereitwillige Unterstützung bei sämtlichen Fragen und Unklarheiten.

Und zuletzt danke ich natürlich allen Patienten und ihren Angehörigen für die Zusammenarbeit.

7.4. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Quellen angefertigt habe, und dass die Arbeit in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegen hat. Alle Ausführungen der Arbeit, die wörtlich oder sinngemäß übernommen wurden, sind als solche gekennzeichnet.

[Sebastian Kutschker, Unterschrift]

[Wasserburg, den 14.12.2017]